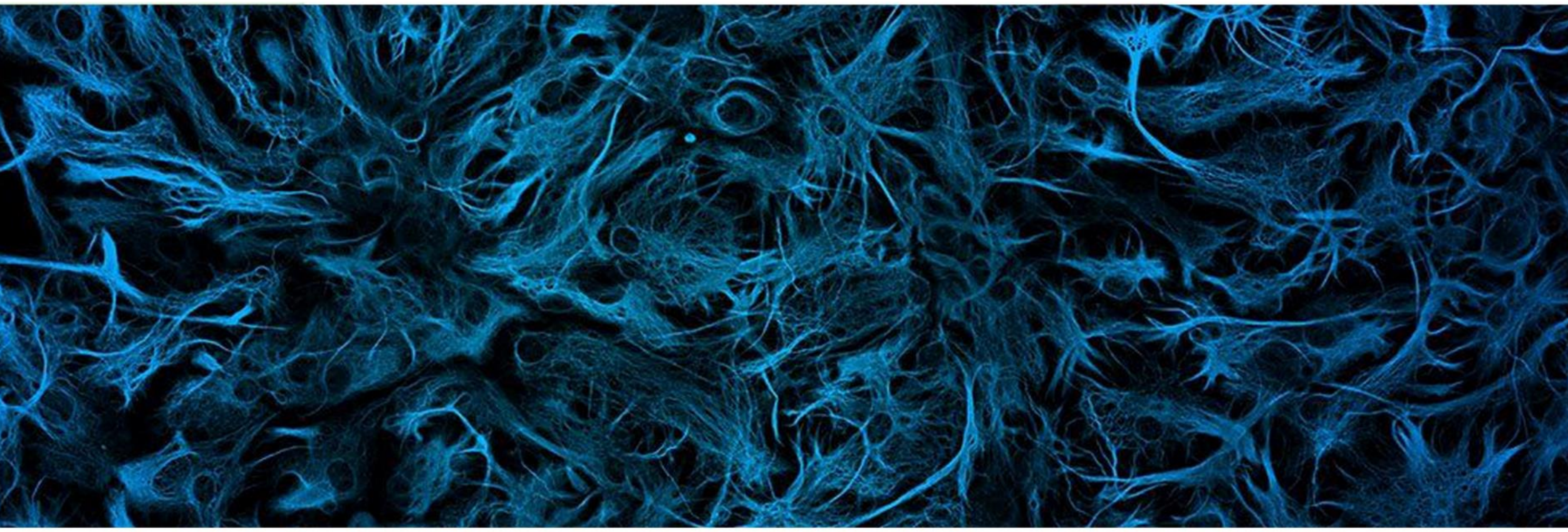
www.tazeha.site

شماره ۳۴/۲ - آذر ۱۴۰۴

مجله تازه‌های مغز و اعصاب

ویژه‌نامه مجله تازه‌های تندرستی



- سخن سردبیر
- انسفالیت اوتوایمیون پارانئوپلاستیک با آنتی بادی Yo، گزارش یک مورد بالینی
- معیارهای جدید تشخیص ام اس بر اساس مک دونالد ۲۰۲۵
- فرق و ارتباط ضایعات با حاشیه پارامغناطیس (PRL) و انهانسمنت با گادولینیوم (Gad enhancement) در ام آر آی بیماران مبتلا به ام اس (MS)
- مروری کامل بر انسفالیت NMDAR

RELAPZENT®

Siponimod 0.25 , 1 & 2 mg

Where the Harmony Thrives

Unit 404, Official 4th Floor, North Tower-Rosemall Complex, West Hemmat Highway, Tehran, Iran

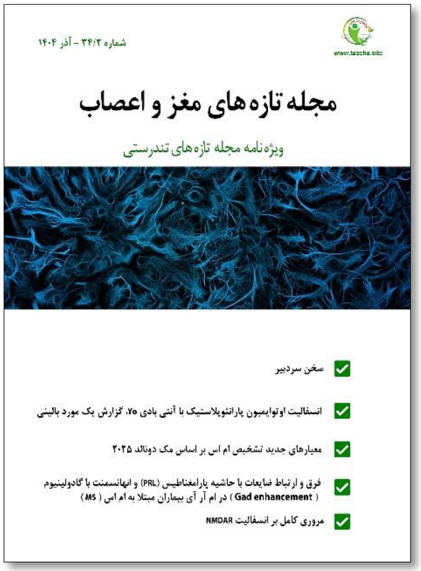
www.zistdaru.com **info@zistdaru.com** **info@zistdaru.ir**

Postal Code: 1498711712 **Tel:** +982148241000

ZISTDARU

تازه های مغز و اعصاب

www.tazeha.site



شماره ۳۴/۲ - آذر ۱۴۰۴

www.tazeha.site

مجله تازه‌های مغز و اعصاب

ویژه‌نامه مجله تازه‌های تندرستی

- سخن سردبیر
- انسفالیت اوتوایمیون پارانئوپلاستیک با آنتی بادی Yo، گزارش یک مورد بالینی
- معیارهای جدید تشخیص ام اس بر اساس مک دونالد ۲۰۲۵
- فرق و ارتباط ضایعات با حاشیه پارامغناطیس (PRL) و انهانسمنت با گادولینیوم (Gad enhancement) در ام آر آی بیماران مبتلا به ام اس (MS)
- مروری کامل بر انسفالیت NMDAR

مجله تازه های مغز و اعصاب

ویژه نامه مجله تازه های تندرستی

شماره ۳۴/۲ – آذر ۱۴۰۴

ردیف	فهرست عناوین	صفحه
۱	سخن سردبیر	۱
۲	انسفالیت اوتوایمیون پارانئوپلاستیک با آنتی بادی Yo، گزارش یک مورد بالینی	۳
۳	معیارهای جدید تشخیص ام اس بر اساس مک دونالد ۲۰۲۵	۷
۴	فرق و ارتباط ضایعات با حاشیه پارامغناطیس (PRL) و انهانسمنت با گادولینیوم (Gad enhancement) در ام آر آی بیماران مبتلا به ام اس (MS)	۲۷
۵	مروری کامل بر انسفالیت NMDAR	۳۳

COLIFE
Integrated Medical Labs
آزمایشگاه‌های یکپارچه پزشکی کولایف
پنل انسفالیت در کولایف
NMDA-AMPAR/2-CASPR2
DPPX-LGI1-GABARB1/B2
NMO, MOG, Paraneoplastic
colifelabs.com
colife_labs
colife-labs
آزمایشگاه‌های یکپارچه پزشکی کولایف با در اختیار داشتن تیم مدیریت، با سابقه‌ای درخشان در حوزه های مختلف کسب وکار در کنار بورد علمی متشکل از اساتید و متخصصان به‌نام در حوزه آزمایشگاه و سلامت، فعالیت می‌کند.
دپارتمان کلینیکال
دپارتمان ژنتیک
دپارتمان پاتولوژی
دپارتمان QA

تازه های مغز و اعصاب
www.tazeha.site

دکتر سعید شاه بیگی

سخن سردبیر

دوستان نازنینم

اساتید گرامی

و پزشکان محترم در سراسر کشور عزیزمان ایران

خوشحال هستیم سی و چهارمین شماره نشریه " تازه های تندرستی" و دومین ویژه نامه " مجله مغز و اعصاب" را خدمت تان تقدیم می داریم.

در این شماره، طبق روال همیشه، یکی از کیس های قابل ذکر خودمان (بیست و پنجمین گزارش مورد بالینی) از دسته بیماری های اوتوایمیون مغزی را گزارش کرده ایم. این بیمار، با تشخیص Anti Yo Paraneoplastic Autoimmune Encephalitis است و مطالعه آن را به عزیزان همراه توصیه می نماییم.

مقاله دوم، در خصوص معیارهای جدید تشخیصی ام اس که در سال جاری میلادی منتشر شده اند، بحث جامعی دارد. این مقاله را از ژورنال لانست ترجمه و با اندکی تخلیص منتشر کرده ایم. در این مقاله به معیارهای جدید ام اس، از جمله مثبت شدن زنجیره کاپا (KFLC) در مایع مغزی نخاعی پرداخته شده که اهمیت تشخیصی آن، مشابه با مثبت شدن OCB در CSF است. یعنی تقریبا بعد از ۷۰ سال، که باندل های OCB حرف اصلی تشخیصی در CSF را می زدند، الان KFLC در CSF هم به همان اندازه حائز اهمیت تشخیصی است. هم چنین در این مقاله، به دو یافته جدید ام آر آی در تشخیص جدید ام اس پرداخته شده است. اولین یافته، علامت ورید مرکزی (CVS) است که بنا

به قانون ۶، شش تا CVS در ام آر آی ، جنبه تشخیصی مهمی در ام اس دارد. البته در خصوص این یافته نورورادیولوژی به طور اختصاصی در شماره قبلی همین مجله، مقاله ایی منتشر نموده ایم. دومین یافته قابل ذکر در ام ار آی، علامت ضایعه با حاشیه پارامغناطیسی (PRL) است که جنبه تشخیصی درمانی بسیار مهمی در ام اس بازی می کند که به آن کاملا اشاره شده است.

در مقاله سوم، به طور مفصل، به یافته PRL در ام ار آی پرداخته ایم و به تمایز آن از ضایعه با انهانسمنت مثبت گادولینیوم اشاره دقیقی داشته ایم.

مقاله چهارم، که مقاله مروری بسیار خواندنی است به انسفالیت اوتوایمیون NMDAR اشاره کاملی داشته ایم. این انسفالیت لیمبیک اوتوایمیون، که در سال ۲۰۰۵ میلادی برای نخستین بار توسط پروفسور ژوزف دالمائو معرفی شده است در حقیقت شایع ترین انسفالیت اوتوایمیون است که اگر چه در کودکان شایع تر است ولی در بزرگسالان نیز دیده می شود. در این مقاله به علایم و نشانه های این انسفالیت و هم چنین جوانب تشخیصی، درمانی آن مفصل پرداخته ایم. خواندن این مقاله کاربردی بالینی را نیز قویا توصیه می کنیم.

در پایان، از الطاف بسیار تمام دوستان در سطح کشور، صمیمانه قدردانی می کنیم و بهترین ها را برای شما دوستان و اساتید گرامی مان آرزو می کنیم.

با ارادت فراوان

دکتر سعید شاه بیگی

مدیر مسوول و سردبیر

مجله تازه های مغز و اعصاب ایران

تازه های مغز و اعصاب
www.tazeha.site

انسفالیت اوتوایمیون پارانئوپلاستیک با آنتی بادی Yo، گزارش یک مورد بالینی

دکتر سعید دکتر شاه بیگی

چکیده

این گزارش، مورد یک مرد ۷۰ ساله با اختلالات شناختی و رفتاری تحت‌حاد و نوسانی را شرح می‌دهد. با توجه به شک بالینی به انسفالیت اتوایمون، ارزیابی‌های پاراکلینیکی انجام شد. MRI مغز غیراختصاصی و EEG کندی منتشر داشت. تست‌های سرولوژی، وجود آنتی‌بادی Anti-Yo (از نوع پرخطر و داخل سلولی) را تأیید کردند که تشخیص انسفالیت اتوایمیون پارانئوپلاستیک با آنتی بادی Yo قطعی را مطرح نمود.

با توجه به همراهی قوی این آنتی‌بادی با بدخیمی، بررسی جامع تومورشناسی (شامل CT، سونوگرافی و PET scan) برای بیمار انجام شد. درمان اولیه شامل پالس کورتیکواستروئید و ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) نیز آغاز گردید و بیمار پیگیری شد. بود.

این مورد بالینی، اهمیت جستجوی علل پارانئوپلاستیک در اختلالات نورولوژیک تحت‌حاد سالمندان و لزوم بررسی تهاجمی تومور در صورت شناسایی آنتی‌بادی‌های پرخطری مانند Anti-Yo را برجسته می‌سازد.

کلمات کلیدی : آنتی‌بادی Anti-Yo، سندرم پارانئوپلاستیک، انسفالیت اتوایمیون، اختلالات شناختی، اختلالات رفتاری، آنتی‌بادی‌های اونکونورونال، پالس کورتون، ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG)، بیماری‌زایی عصبی-توموری

مجله تازه های مغز و اعصاب ـ ویژه نامه مجله تازه های تندرستی ـ شماره ۳۴/۲ ـ آذر ۱۴۰۴

مقدمه

مرد محترم ۷۰ ساله ای از اهواز به ما ارجاع داده شد. ایشان از چندین ماه قبل دچار اختلالات شناختی و رفتاری شده بود، به طوری که دچار نوسانات خلقی، عاطفی شده و اختلالات حافظه داشت. خانواده بیمار مطرح می کردند که سطح حافظه ایشان متغیر بوده به طوری که زمانی شدیدا کاهش می یافته و در مواقعی دیگر، بهبودی کامل داشته است.

در ام ار آی مغز ، بجز آتروفی وابسته به سن و تغییرات تنگی عروق کوچک، یافته های دیگری نداشت.

در نوار مغز، کندی منتشر امواج مغزی دیده می شد و تست MoCA۱۴ از ۳۰ بود.

جهت بیمار آزمایش خون از جمله پانل اوتوایمیون و پارانئوپلاستیک درخواست شد.

جواب آزمایشات ایشان به شرح ذیل است:

تست های اوتوایمیون منفی شدند ولی تست های پارانئوپلاستیک از جمله Anti Yo با عدد ۱۴ مثبت شد.

اپروچ تشخیصی

ما با مردی مسن روبرو بودیم که با شکایت اختلال حافظه (۱) و اختلال رفتاری (۱) مراجعه نموده بود. این مشکلات به صورت تحت حاد شروع شده بودند. اختلالات حافظه، شدیدا متغیر بودند.

تا همین جا، اولین تشخیصی که به ذهن ما متبادر می شد، سندروم های انسفالیت اوتوایمیون و یا پارانئوپلاستیک بود.

در ام آر آی ایشان، یافته های واضح اوتوایمیون از جمله ضایعات هیپرسیگنال در مزوتمپورال و یا بازال گانگلیا و یا منطقه تالاموس دیده نمی شد.

در نوار مغز، کندی منتشر امواج مغزی دیده نشد ولی امواج Extreme Delta brush دیده نشد.

مایع مغزی نخاعی ایشان نداشتند.

در آزمایش خون، در اولین مرحله، آزمایش TBA (Tissue Base Assay) مثبت شد. (تصویر ۱)

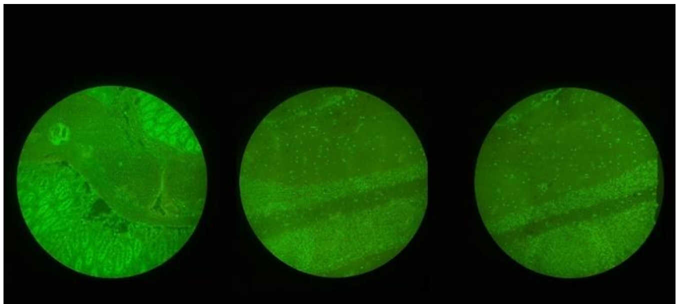
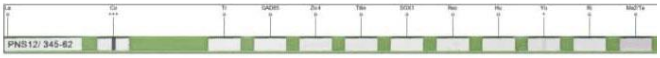


Fig : 1

لازم به ذکر است TBA اولین مرحله برای بررسی انسفالیت های پارانئوپلاستیک است. بعد از مثبت شدن این تست، تست ایمونوبلاتینگ (immunoblotting) برای بیمار گذاشته شد، که در این تست آنتی بادی Anti Yo با شدت ۱۴ مثبت شد.

(تصویر شماره ۲)

Patient ID:		**Test:**	EUROLINE PNS - 12 A
Created on:	10/22/2025	**Lab number:**	7-552
Strip number:	345-62	**Testkit:**	PNS
Sent from:	Dr.Shahbeygi	**Protocol name:**	PNS-4-7-30
Gender:	Male	**Age:**	69 years



Antigen	Intensity	Class
Amphiphysin (Amp)	0	o
CV2 (CV2)	4	o
PNMA2/Ta (Ma2/Ta)	0	o
Ri (Ri)	1	o
Yo (Yo)	14	+
Hu (Hu)	1	o
Recoverin (Rec)	2	o
SOX1 (SOX1)	3	o
Titin (Titin)	1	o
Zic4 (Zic4)	1	o
GAD65 (GAD65)	1	o
Tr (DNER) (Tr)	1	o
Control (Co)	135	+++
Label (La)	-1	

Intensity	Class	Explanation
0 - 5	o	Negative
6 - 10	(+)	Borderline
11 - 25	+	Positive
26 - 50	++	Positive
51 - 256	+++	Strong positive

Fig : 2

آزمایشات (Cell Base, Assay) CBA منفی گزارش شدند.

(تصویر ۳)

تاریخ پذیرش : ۱۴۰۴/۰۷/۲۹ پزشک معالج : جناب آقای دکتر سعید شاه بیگی ۰۷-۵۵۲
سن : ۶۹ سال
تاریخ جوابدهی : ۱۴۰۴/۰۸/۰۶

Immunology

Autoimmune Encephalitis (Serum)
Method: Fixed Cell Based Assay (CBA)

NMDA	Negative		Negative<1/10 Posiive=>1/10
AMPA 1/2	Negative		Negative<1/10 Posiive=>1/10
DPPX	Negative		Negative<1/10 Posiive=>1/10
CASPR2	Negative		Negative<1/100 Posiive=>1/100
LGI1	Negative		Negative<1/10 Posiive=>1/10
GABA 1/2	Negative		Negative<1/10 Posiive=>1/10
Paraneoplastic Neurologic Syndrom(Serum)	Please see the attachment		Negative
Anti NMO Ab (Aquaporin 4)(IF) Method: Fixed Cell Based Assay (CBA)	Negative	titer	Negative <1/10 Positive =>1/10
Anti MOG (IF) Serum Method: Fixed Cell Based Assay (CBA)	Negative	titer	Negative <1/10 Positive =>1/10

Fig : 3

که مجددا ذهن ما بیشتر به سمت سندروم های پارانئوپلاستیک معطوف گردید.

آزمایشات روتین، کولاژن وسکولار، تیروئید همگی منفی بودند.

بحث

ما با مردی ۷۰ ساله روبرو بودیم که:

۱. دچار اختلالات رفتاری تحت حاد

۲. اختلالات حافظه تحت حاد و نوسانی

۳. و تست آنتی بادی Anti Yo مثبت بود

بر اساس تعریف پروفسور گراس، بیمار دچار

Definite Antibody positive Paraneoplastic Autoimmune Encephalitis (AIE)

شده است.

آنتی بادی Yo ، از اولین اوتوآنتی بادی هایی است که در دهه ۸۰ میلادی کشف شده است. این آنتی بادی، جزو آنتی بادی های داخل سلولی است که در تست TBA، در لایه سلول های پورکینژ قرار می گیرد از این رو به PCA نیز اطلاق می شود.

این آنتی بادی، بیش از ۹۰ درصد همراهی با کانسر دارد و در دسته

High Risk Onconeuronal Antibodies قرار می گیرد. به معنای بهتر، اگر در بیماری، این آنتی بادی یافت شد، قویا باید بدنبال تومور باشیم.

از این جهت، برای بیمار مذکور، اسکرین دقیقی از نظر بدخیمی ها انجام دادیم. این بررسی ها شامل:

- سی تی اسکن ریوی
- سی تی اسکن شکم و لگن
- سونوگرافی لگنی
- سونوگرافی بیضه ها
- و PET اسکن بود .

نکته مهم بالینی

باید دانست در صورت مثبت بودن Anti Yo، توصیه می شود در صورتی که، تمام بررسی های فوق منفی شدند، حتی " لاپاراتومی تشخیصی" باید انجام شود.

اپروچ درمانی

ما با فرد مسنی روبرو بودیم که تشخیص

Auto Yo positive Paraneoplastic syndrome دارد.

برای بیمار در وهله نخست، اسکرین دقیقی برای کانسرها انجام دادیم.

در مرحله دوم، برای بیمار درمان پالس کورتون و IVIG درخواست گردید و بیمار پیگیری شد.

تازه های مغز و اعصاب
www.tazeha.site

معیارهای جدید تشخیص ام اس بر اساس مک دونالد ۲۰۲۵

چکیده

پیشرفت در درک بیماری اماس و توسعه نشانگرهای زیستی پاتوفیزیولوژی، منجر به بازنگری اساسی در معیارهای تشخیصی مک‌دونالد در سال ۲۰۱۷ شد. معیارهای جدید مک‌دونالد در سال ۲۰۲۴، رویکردی یکپارچه برای تشخیص اماس در افراد مبتلا به دوره‌های عودکننده یا پیشرونده در طول عمر (یعنی از دوران کودکی تا اواخر عمر) ارائه می‌دهد. عصب بینایی اکنون می‌تواند به عنوان پنجمین مکان آناتومیک در سیستم عصبی مرکزی برای تشخیص عمل کند. در صورت وجود، می‌توان از علامت ورید مرکزی، ضایعات حاشیه پارامغناطیسی و غلظت زنجیره نوری آزاد کاپا در CSF برای ارائه شواهد حمایتی و ایجاد ویژگی برای تشخیص اماس در موقعیت‌های خاص استفاده کرد. در موارد خاص، سندرم یا علائم عصبی مجزا از نظر رادیولوژیکی که حمله واضح یا پیشرفت ناتوانی را تشکیل نمی‌دهند، می‌توانند معیارهای تشخیص اماس را برآورده کنند. ما همچنین راهنمایی‌هایی برای تشخیص اماس در افراد مسن (۵۰ سال یا بیشتر) و افراد دارای بیماری‌های همراه ارائه می‌دهیم. معیارهای اصلاح‌شده‌ی سال ۲۰۲۴ باید تشخیص بیماری اماس را تسریع کند، ضمن اینکه ویژگی آن را حفظ کند.

کلمات کلیدی : معیارهای تشخیصی مک‌دونالد، روش‌های اصلاحیه‌های ۲۰۲۴ ، علامت ورید مرکزی، ضایعات حاشیه پارامغناطیسی، سندرم ایزوله رادیولوژیکی، بیماری اماس

مجله تازه های مغز و اعصاب ایران ـ ویژه نامه مجله تازه های تندرستی ـ شماره ۳۴/۲ ـ آذر ۱۴۰۴

مقدمه

تشخیص بیماری اماس نیازمند تعادلی بین تسهیل تشخیص زودهنگام بیماری و جلوگیری از تشخیص نادرست است. از نظر تاریخی، تشخیص اماس بر اساس علائم بالینی بوده است.۱-۵ با این حال، ظهور MRI امکان شناسایی ضایعات مشخص در نواحی معمول سیستم عصبی مرکزی (CNS) را که نشان‌دهنده‌ی اماس هستند، فراهم کرده است. یافته‌های آزمایشگاهی (به عنوان مثال، وجود باندهای الیگوکلونال محدود به CSF) اکنون می‌توانند وجود یک فرآیند التهابی را در CNS شناسایی کنند. در طول دو دهه گذشته، معیارهای تشخیصی با گنجاندن این نشانگرهای زیستی MRI و CSF، برای تشخیص زودهنگام اماس مورد بازنگری قرار گرفته‌اند. تکامل این معیارها، شروع زودهنگام درمان اصلاح‌کننده بیماری و بهبود نتایج بالینی را تسهیل کرده است.۷-۹

اصلاحات مک‌دونالد در سال ۲۰۰۱ برای اولین بار ارزیابی دقیق MRI را در معیارهای تشخیصی گنجاند. اصلاحات بعدی این معیارها، شواهد جدیدی را در بر گرفت که به تدریج عملکرد آنها را بهبود بخشید. معیارهای مک‌دونالد در سال ۲۰۰۱ و نسخه اصلاح‌شده۱ آن در سال ۲۰۰۵، مفهوم پیشرفت بالینی را به عنوان یک الزام برای تشخیص بیماری اماس پیشرونده معرفی و اصلاح کردند.۲،۳ معیارهای سال ۲۰۱۰، تعریف انتشار در فضا را اصلاح کردند تا شامل چهار مکان آناتومیک در سیستم عصبی مرکزی (یعنی اطراف بطن، جنب قشر مغز، زیر چادرینه و نخاع) و انتشار در زمان (یعنی، که با وجود ضایعات جدید در MRI پیگیری یا ضایعات همزمان تقویت‌کننده گادولینیوم و غیرتقویت‌کننده در یک MRI واحد نشان داده می‌شود) باشد.۴

اصلاحات سال ۲۰۱۷ معیارهای مک‌دونالد، تشخیص زودهنگام را با گنجاندن نوارهای الیگوکلونال CSF به عنوان جایگزینی برای انتشار در زمان (DIT) در بیمارانی که فقط معیارهای انتشار در فضا (DIS) را دارند، تسهیل کرد. ضایعات قشری و ضایعات MRI علامت‌دار و بدون علامت نیز می‌توانند DIS و DIT را نشان دهند.۵ حساسیت و ویژگی بالای معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ اکنون در طیف وسیعی از قدرت میدان‌های MRI، محیط‌های بالینی، سنین (مثلاً موارد کودکان و موارد دیررس) و جمعیت‌های متنوع قومی و جغرافیایی به خوبی تثبیت شده است.G1-۱۰ در نتیجه، زمان از اولین حمله بالینی تا تشخیص و شروع درمان مولتیپل اسکلروزیس به طور قابل توجهی کاهش یافته است و می‌تواند یکی از عوامل متعددی باشد که در بهبود نتایج بالینی نقش دارند.۷،۹ با معیارهای مک‌دونالد ۲۰۲۴، هدف ما تسریع بیشتر تشخیص و کاهش زمان شروع درمان است.

منطق و روش‌های اصلاحیه‌های ۲۰۲۴

از زمان انتشار اصلاحیه ۲۰۱۷ معیارهای مک‌دونالد، پیشرفت‌های قابل توجهی در چندین زمینه حاصل شده است. اول، شواهد نشان داده‌اند که با گنجاندن عصب بینایی در میان مکان‌های آناتومیکی بالقوه برای تشخیص اماس، حساسیت تشخیصی بیشتری بدون از دست دادن ویژگی حاصل شده است. ۱-G۲۰

دوم، در حال حاضر برای تشخیص اماس، یک تظاهر بالینی معمول مورد نیاز است. با این حال، پزشکان ممکن است با افرادی مواجه شوند که سندرم ایزوله رادیولوژیکی (پیوست صفحات ۱-۳) یا بیمارانی با علائم عصبی دارند که حمله تیپیک واضح یا پیشرفت ناتوانی را تشکیل نمی‌دهند (مثلاً علائم حمله‌ای یا سایر علائم عصبی غیر اختصاصی).۲۱ مطالعات اخیر

نشان می‌دهد که برخی از این بیماران ویژگی‌های MRI و CSF مشابه افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس تثبیت‌شده را نشان می‌دهند و خطر مشابهی برای فعالیت بالینی یا رادیولوژیکی بعدی دارند.۲۲-۲۵ فقدان یافته‌های بالینی تیپیک اولیه در سندرم ایزوله رادیولوژیکی و در سایر تظاهرات غیر اختصاصی ممکن است منعکس‌کننده تعاملات پیچیده بین محل آسیب و مکانیسم‌های جبرانی در مغز باشد تا عدم وجود بیماری بیولوژیکی. زمینه‌های دیگر، مانند تحقیقات در بیماری پارکینسون و بیماری آلزایمر، به سمت معیارهای تشخیصی مبتنی بر زیست‌شناسی در حال حرکت هستند.۲-۲۸G

سوم، مولتیپل اسکلروزیس یک تشخیص با رد سایر بیماری‌ها است و باید به صورت دوره‌ای با در نظر گرفتن عواقب مضر نه تنها تشخیص کمتر از حد، بلکه تشخیص اشتباه نیز مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد.۲۹ پیش از این، تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کاملاً بر اساس زمینه‌های بالینی، با توجه به وجود حداقل دو حمله با شواهد بالینی یا تاریخی در مکان‌های آناتومیک مختلف و در غیاب توضیح بهتر برای علائم، امکان‌پذیر بود.۵ با این حال، تظاهرات بالینی معمول مولتیپل اسکلروزیس می‌تواند با تظاهرات سایر بیماری‌ها همپوشانی داشته باشد. برای مثال، تمایز بین مولتیپل اسکلروزیس، اختلال طیف نورومیلیت اپتیک (NMOSD) و بیماری مرتبط با آنتی‌بادی گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOGAD) ممکن است فقط با تصویربرداری و آزمایش آنتی‌بادی امکان‌پذیر باشد.۳۰-۳۲ اگرچه معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ تشخیص مولتیپل اسکلروزیس را بدون MRI در صورت وجود دو یا چند حمله بالینی مجاز می‌دانست، MRI به دلیل افزایش خطر تشخیص اشتباه بسیار توصیه می‌شد.۵

چهارم، اگرچه DIT ویژگی تشخیصی را افزایش می‌دهد، اما همیشه مورد نیاز نیست و می‌تواند بی‌جهت شروع درمان را به تأخیر بیندازد تا از فعالیت بیشتر بیماری جلوگیری شود.

معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ قبلاً شامل باندهای الیگوکلونال CSF به عنوان ابزاری جایگزین برای DIT بود که پیشرفت‌های قابل توجهی در دقت تشخیصی داشت. این پیشرفت، لزوم نشان دادن DIT برای تشخیص بیماری اماس را بیشتر مورد توجه قرار داده است.۱۰-G1

پنجم، شواهدی که نشان می‌دهد تظاهرات بالینی مختلف اماس بخشی از یک پیوستار هستند و اماس با شروع پیشرونده و عودکننده مکانیسم‌های بیماری مشابهی دارند، نیاز به استفاده مداوم از معیارهای تشخیصی جداگانه برای اماس با شروع پیشرونده را به چالش می‌کشد.۳۳

ششم، احتمال تشخیص اشتباه در رابطه با بیماری‌های همراه در طیف سنی، به ویژه در مورد دمیلیناسیون کودکان، و افزایش آگاهی از MOGAD به عنوان یک تظاهر غالب در کودکان مبتلا به دمیلیناسیون وجود دارد.۳۴ علاوه بر پیشرفت‌ها در این شش حوزه، دانش و شواهد قابل توجهی نیز در مورد مکانیسم‌های بیماری و نشانگرهای تصویربرداری و آزمایشگاهی مرتبط جمع‌آوری شده است.۳۵،۳۳-۳۷ در مجموع، این پیشرفت‌ها پایه و اساس تجدیدنظر در معیارهای تشخیصی در سال ۲۰۲۴ را بنا می‌نهند.

کمیته مشورتی بین‌المللی در مورد کارآزمایی‌های بالینی، که توسط کمیته اروپایی درمان و تحقیق در زمینه مولتیپل اسکلروزیس (ECTRIMS) و انجمن ملی مولتیپل اسکلروزیس ایالات متحده (NMSS)، که از این پس کمیته نامیده می‌شود، حمایت می‌شود، به عنوان نهاد برگزارکننده برای تدوین معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ فعالیت کرد و این نقش را برای اصلاحات ۲۰۲۴ نیز ادامه داد. چهار جلسه مجازی کمیته در سال‌های ۲۰۲۲ و ۲۰۲۳ تشکیل شد که طی آن متخصصان

دعوت‌شده شواهد را بررسی کرده و تفسیر خود را از شواهد موجود مربوط به شش موضوع فوق‌الذکر ارائه دادند.

یک کنفرانس اجماع (۲۹ نوامبر تا ۲ دسامبر ۲۰۲۳، در بارسلونا، اسپانیا) مشارکت‌کنندگان G۵ را با نمایندگی گسترده از تخصص در زمینه‌های مغز و اعصاب، نورورادیولوژی، نوروافتالمولوژی، آزمایش‌های آزمایشگاهی، مدیریت بالینی و اپیدمیولوژی و افرادی که تجربه زندگی در زمینه مولتیپل اسکلروزیس را دارند، گرد هم آورد. این کنفرانس شامل ۳۲ عضو کمیته و مشارکت‌کنندگان دیگری از چندین کشور با منابع بالا، منابع متوسط یا منابع کم بود. شرکت‌کنندگان اضافی توسط کمیته راهبری (XM، PAC، TC، CLF، JO و AJT) انتخاب شدند. توجه ویژه‌ای به گنجاندن نظرات متخصصانی که با جمعیت‌ها یا در مناطق جغرافیایی که به لحاظ تاریخی کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند اما از نظر اپیدمیولوژیک بار قابل توجهی از بیماری مولتیپل اسکلروزیس دارند، کار می‌کردند، مبذول شد.

این کنفرانس از تکنیک گروه اسمی اصلاح‌شده برای ارائه توصیه‌های اجماعی استفاده کرد.۳۸ بیانیه‌های رأی‌گیری GG توسط کمیته راهبری کنفرانس بر اساس اطلاعات ارائه شده در جلسات مقدماتی تدوین شد (برای بیانیه‌های رأی‌گیری و نتایج به پیوست صفحات ۴-۵ مراجعه کنید). پس از ارائه شواهد مربوط به موضوعات فردی توسط یک متخصص، همه شرکت‌کنندگان کنفرانس به صورت ناشناس و الکترونیکی به مجموعه‌ای از بیانیه‌ها و توصیه‌های کلی با استفاده از مقیاس پنج امتیازی لیکرت (یعنی کاملاً موافق، موافق، نه موافق یا مخالف، مخالف یا کاملاً مخالف) رأی دادند. اجماع به این صورت تعریف شد که ۹۰٪ از شرکت‌کنندگان کنفرانس رأی خود را ثبت کنند و اگر ۸۰٪ موافق بودند (یعنی کاملاً موافق و موافق). بیانیه‌هایی که مورد تأیید ۷۰ تا ۷۹ درصد از شرکت‌کنندگان قرار گرفتند، واجد شرایط بحث بیشتر و تجدیدنظر بودند. از میان بیانیه‌های رأی‌گیری G۷، چهار مورد پس از بحث بیشتر در همان جلسه، برای تجدیدنظر در نظر گرفته شدند. بیانیه‌های تجدیدنظر شده در پیوست (صفحه G) ذکر شده‌اند. متعاقباً، معیارها در جلسات مختلف، از جمله در یک جلسه عمومی در ECTRIMS 2024 در کپنهاگ (دانمارک)، ارائه شدند، جایی که بین همه شرکت‌کنندگان کنفرانس توزیع شدند تا بازخورد بیشتری قبل از یک خلاصه نهایی مورد توافق، ایجاد شود.

شرکت‌کنندگان کنفرانس اجماع، دو اصل کلی برای تشخیص بیماری اماس را تأیید کردند: (۱) کاربرد جهانی معیارهای تشخیصی؛ و (۲)، نقش اساسی آزمایش‌های پاراکلینیکی در تشخیص بیماری اماس (پانل ۱). این اصول به عنوان پایه و اساس اصلاحات سال ۲۰۲۴ در معیارها عمل می‌کنند.

پانل ۱: دو اصل اساسی برای تشخیص بیماری اماس

کاربرد جهانی معیارهای تشخیصی

یکی از اصول اصلی رویکرد ما این است که اماس یک بیماری جهانی است. در حالی که شیوع اماس در مناطق جغرافیایی و قومیت‌های مختلف متفاوت است، هیچ تفاوت قابل توجهی در تظاهرات بالینی یا یافته‌های MRI یا CSF وجود ندارد که بتواند بر حساسیت و ویژگی تشخیص تأثیر بگذارد، که نشان می‌دهد باید مجموعه یکسانی از معیارها در سراسر جهان اعمال شود.۱۰-۱۵،۳۹-۴۳ شرکت‌کنندگان در کنفرانس چالش‌های مرتبط با دسترسی محدود جهانی به MRI، آزمایش‌های

آزمایشگاهی و درمان‌ها را تشخیص دادند و تلاش کردند تا با گنجاندن ابزارهای پاراکلینیکی جدید و بالقوه در دسترس‌تر، ضمن ساده‌سازی برخی از الزامات، کاربرد معیارهای اصلاح‌شده را تسهیل کنند. راهنمایی‌های مربوط به اجرای جهانی معیارهای ۲۰۲۴ در محیط‌های مختلف در انتشارات بعدی مورد بررسی قرار خواهد گرفت. نقش اساسی آزمایش‌های تشخیصی پاراکلینیکی

تشخیص بیماری ام‌اس به طور مرسوم بر اساس وجود علائم معمول بیماری دمیلینه‌کننده، شواهد عینی ضایعات ماده سفید سیستم عصبی مرکزی معمول بیماری ام‌اس و بدون هیچ توضیح بهتری است.۵،۲۱،۴۴ تعاریف علائم و نشانه‌های بیماری دمیلینه‌کننده بر اساس شرح حال دقیق پزشکی، معاینه عصبی و رد سایر احتمالات تشخیصی است.۲۱ رد موارد تقلیدی، چالش‌برانگیزترین جنبه در بین مجموعه معیارهای مختلف بوده است. تظاهراتی که در بیمارانی بدون حمله واضح یا پیشرفت عینی، غیر اختصاصی (مثلاً تشنج) یا علائم معمول بیماری ام‌اس (مثلاً نورالژی تری‌ژمینال) در نظر گرفته می‌شوند، گاهی اوقات ناشی از دمیلینه شدن کانونی است و بیماری ام‌اس می‌تواند به طور تصادفی کشف شود. برای مثال، هنگام بررسی علائم نامشخص، مانند سردرد.۴۵،۴۶ در مقابل، تظاهرات معمول، مانند نوریت اپتیک و میلیت، می‌توانند ناشی از سایر بیماری‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی باشند.۲۱ برخی از اختلالاتی که می‌توانند با علائمی شبیه به مولتیپل اسکلروزیس بروز کنند، از جمله اختلال طیف نورومیلیت اپتیک و بیماری مرتبط با آنتی‌بادی گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین، بر اساس شواهد پاراکلینیکی مکانیسم‌های بیولوژیکی (مانند ویژگی‌های MRI و آنتی‌بادی‌های اختصاصی بیماری) تشخیص داده می‌شوند.۳۰-۳۲ بنابراین، در حالی که شرح حال و معاینه بالینی همچنان اساسی هستند، تشخیص مولتیپل اسکلروزیس باید با آزمایش‌های پاراکلینیکی تأیید شود، و MRI مغز و نخاع مفیدترین ابزارهای پاراکلینیکی تشخیصی هستند. با این وجود، در شرایط استثنایی، یک رویکرد عملی می‌تواند مناسب باشد.

عصب بینایی به عنوان پنجمین محل آناتومیک تقریباً ۲۵٪ از افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس با نوریت بینایی به عنوان اولین تظاهر مراجعه می‌کنند و اکثر بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پس از مرگ، درگیری عصب بینایی را نشان می‌دهند.۴۷،۴۸ درگیری عصب بینایی را می‌توان از روش‌های مختلف ساختاری (مانند MRI و توموگرافی انسجام نوری [OCT]) یا عملکردی (مانند پتانسیل‌های برانگیخته بینایی [VEPs]) به عنوان مکمل‌های پاراکلینیکی برای معاینات دقیق و کامل عصبی-چشمی تشخیص داد.

OCT برای تشخیص نازک شدن شبکیه پس از نوریت بینایی علامت‌دار (با حداکثر نازک شدن شبکیه که معمولاً حداقل ۱ ماه پس از نوریت بینایی قابل تشخیص است) و تشخیص آسیب عصب بینایی دمیلینه کننده بدون علامت یا تحت بالینی از راه دور بسیار حساس و اختصاصی است.۱۷،۱۸،۴۹،۵۰ علاوه بر این، OCT می‌تواند آسیب‌شناسی عصب بینایی را چه یک طرفه و چه دو طرفه تشخیص دهد. حمایت محافظه‌کارانه و بدون توجه به دستگاه برای OCT غیرطبیعی در شناسایی درگیری عصب بینایی شامل تفاوت بین چشمی در لایه فیبر عصبی شبکیه اطراف پاپیلاری یا ضخامت لایه شبکه‌ای داخلی سلول گانگلیون ماکولا مرکب به ترتیب Gµm یا بیشتر یا ۴µm یا بیشتر است، بدون هیچ توضیح بهتری. ضروری است که تفسیر اسکن OCT مطابق با معیارهای کنترل کیفیت و سایر پارامترهای ذکر شده در مقاله همراه که بر ارزیابی مسیرهای

بینایی برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس متمرکز است، انجام شود.۵۱

یک VEP غیرطبیعی برای تشخیص آسیب دمیلینه کننده عصب بینایی به عنوان تأخیر تأخیر (یا تأخیرهای نامتقارن بین چشمی) ۲.۵ انحراف معیار بیشتر از میانگین برای هر دو اوج مطلق تأخیر P100 و تأخیر بین چشمی تعریف می‌شود که اندازه‌گیری‌های عددی دقیق آن به عوامل فنی و روش‌شناختی بستگی دارد و همچنین به مرکز و دستگاه وابسته است. صرفاً جهت روشن شدن مطلب، تأخیر مطلق P۱۰۰ برابر با ۱۱۸ میلی‌ثانیه و بیشتر و ۱۱۵ میلی‌ثانیه و بیشتر، و اختلاف تأخیر بین چشمی ۵ میلی‌ثانیه یا بیشتر و ۸ میلی‌ثانیه و بیشتر، به ترتیب در آزمایشگاه‌های دانشگاه کالیفرنیا، سانفرانسیسکو و بیمارستان دانشگاهی وال دهبرون، غیرطبیعی تلقی می‌شوند. با این حال، ضروری است که هر مرکز، حد آستانه VEP خاص خود را تعیین کند. در مورد OCT، بسیار مهم است که استانداردهای کیفیت هنگام اخذ و تفسیر VEPها حفظ شوند. VEPهای غیرطبیعی می‌توانند ضایعات علامت‌دار و بدون علامت عصب بینایی را شناسایی کنند.

OCT و VEPها در بسیاری از مناطق به طور گسترده در دسترس هستند؛ بنابراین، گنجاندن آنها در معیارهای جدید می‌تواند بلافاصله در محیط‌های مختلف اعمال شود.۵۱ با این حال، مطالعات OCT و VEP که از گنجاندن عصب بینایی در معیارهای تشخیصی پشتیبانی می‌کردند، در گروه‌های بزرگسال انجام شد. عملکرد این آزمایش‌ها در کودکان، که در آنها شرایط دیگری مانند MOGAD شایع‌تر است، هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است. علاوه بر این، تفاوت‌های بین چشمی OCT ممکن است نسبت به درگیری عصب بینایی دو طرفه حساس نباشد و هنگام تفسیر تأخیرهای VEP دو طرفه باید احتیاط کرد زیرا ضایعات پیش کیاسمایی و رترو کیاسمایی می‌توانند در ناهنجاری‌های VEP دو طرفه نقش داشته باشند. مقاله همراه جزئیات بیشتری را ارائه می‌دهد.۵۱

اگرچه ضایعات عصب بینایی را می‌توان در اسکن‌های MRI مغز نیز مشاهده کرد، MRI عصب بینایی با اشباع چربی می‌تواند ضایعات T2-hyperintense علامت‌دار و بدون علامت را بهتر نشان دهد و می‌تواند در بررسی‌های تشخیصی MRI مرسوم برای مولتیپل اسکلروزیس گنجانده شود.۵۲ علاوه بر این، MRI عصب بینایی می‌تواند اماس را از سایر علل نوروپاتی بینایی متمایز کند و بنابراین، ممکن است در صورت وجود علائم هشدار بالینی، مانند علائم بینایی غیرمعمول، از دست دادن شدید بینایی یا سیر پیشرونده، ضروری باشد.۲۱،۵۲،۵۳ اطلاعات بیشتر در مورد MRI عصب بینایی در مقالات همراه ارائه شده است.۵۱،۵۴

پانل ۲ : اصول و توصیه‌هایی در مورد عصب بینایی

- عصب بینایی می‌تواند به عنوان پنجمین مکان آناتومیک برای نشان دادن انتشار در فضا (DIS) عمل کند، اگر توضیح بهتری برای آسیب‌شناسی عصب بینایی وجود نداشته باشد.
- در صورت اعمال کنترل کیفی دقیق، اختلاف بین چشمی ۶ میکرومتر یا بیشتر و ۴ میکرومتر یا بیشتر در لایه فیبر عصبی شبکیه یا لایه شبکه‌ای داخلی سلول گانگلیونی ماکولا که توسط توموگرافی انسجام نوری حاصل شده است، از درگیری یک طرفه عصب بینایی برای نشان دادن DIS پشتیبانی می‌کند.
- تأخیر پتانسیل برانگیخته بینایی یا تأخیرهای نامتقارن بین چشمی (۲.۵ انحراف معیار بیشتر از میانگین برای هر دو اوج مطلق تأخیر P۱۰۰ و تأخیر بین چشمی)، که اندازه‌گیری‌های

عددی دقیق آن به عوامل فنی و روش‌شناختی بستگی دارد و همچنین وابسته به مرکز و دستگاه است، از آسیب دمیلینه کننده عصب بینایی برای نشان دادن DIS پشتیبانی می‌کند.

• یک یا چند ضایعه ذاتی عصب بینایی بدون توضیح بهتر (مثلاً بدون درگیری برجسته کیاسمایی، پرینوریت بینایی یا ضایعه گسترده طولی) که توسط MRI شناسایی می‌شوند، ممکن است نشان دهنده درگیری عصب بینایی باشند. برای نمایش DIS

مطالعاتی که گنجاندن عصب بینایی را به عنوان یک محل اضافی برای نشان دادن DIS ارزیابی می‌کنند، به طور مداوم افزایش حساسیت تشخیصی را بدون از دست دادن قابل توجه ویژگی نشان داده‌اند.۱۸-۲۰،۵۵ هنگام بررسی تشخیص افتراقی نوریت بینایی و نوروپاتی بینایی، که شامل بیش از علل شناخته شده G۰ است و می‌تواند خاص منطقه باشد و شامل عفونت‌های منطقه‌ای باشد، همیشه احتیاط لازم است.۲۱،۵۳

توصیه‌های اجماعی برای گنجاندن عصب بینایی در معیارهای مک‌دونالد ۲۰۲۴ در پانل ۲ فهرست شده است. به طور کلی، توصیه‌های ما شامل این است که عصب بینایی به عنوان یک مکان آناتومیک پنجم (یعنی علاوه بر مغز اطراف بطنی، قشری یا مجاور قشری، زیر چادرینه و نخاع) عمل می‌کند. درگیری عصب بینایی که تشخیص بیماری اماس را تأیید می‌کند، می‌تواند با استفاده از OCT، VEP یا MRI نشان داده شود، مشروط بر اینکه توضیح علت‌شناختی بهتری وجود نداشته باشد. جزئیات بیشتر در مورد عصب بینایی به عنوان یک محل اضافی برای نشان دادن DIS را می‌توان در مقالات همراه در مورد سیستم بینایی و MRI یافت.۵۱،۵۴

به دلیل عدم وجود داده‌های پشتیبان، هیچ اجماعی در مورد نقش تغییرات طولی در OCT و همچنین در مورد معیارهای VEP آسیب‌شناسی عصب بینایی برای نشان دادن DIT وجود نداشت. توانایی عصب بینایی در نشان دادن DIT به عنوان حوزه‌ای که نیاز به مطالعه بیشتر دارد، شناخته شده است.

پانل ۳ : انتشار در فضا

• انتشار در فضا (DIS) زمانی محقق می‌شود که دو ناحیه از پنج ناحیه (یعنی عصب بینایی، داخل قشری یا مجاور قشری، اطراف بطنی، زیر چادرینه و نخاع) ضایعات تیپیک را نشان دهند، صرف نظر از اینکه آیا این ضایعات علامت‌دار هستند یا خیر.

• در بیماران مبتلا به بیماری پیشرونده، دو ضایعه نخاعی برای شناسایی DIS کافی است.

• مطابق با معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷، تحقق DIS و انتشار در زمان (DIT) برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

• تحقق DIS به همراه CSF مثبت (مثلاً نوارهای الیگوکلونال یا شاخص زنجیره سبک آزاد کاپا) برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

• در بیمارانی که تظاهرات بالینی تیپیک دارند، وجود ضایعات تیپیک در حداقل چهار محل آناتومیک برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

• در بیمارانی که تظاهرات بالینی تیپیک و ضایعات تیپیک در یک ناحیه دارند، علامت مثبت ورید مرکزی ۶select یا وجود یک یا چند ضایعه حاشیه پارامغناطیسی به همراه DIT یا مثبت بودن CSF برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

اصلاحات در استفاده از انتشار در فضا

با گنجاندن عصب بینایی در ویرایش‌های فعلی، نشان دادن DIS پنج مکان آناتومیک ممکن را در بر می‌گیرد.

توصیه‌های اجماعی برای نشان دادن DIS در معیارهای ۲۰۲۴ در پانل ۳ فهرست شده‌اند. DIS زمانی می‌تواند محقق شود که حداقل دو ناحیه از پنج ناحیه (مثلاً ناحیه جنب قشری یا قشری، ناحیه اطراف بطنی، مغز زیر چادرینه، نخاع و عصب بینایی) دارای ضایعات معمول باشند، صرف نظر از اینکه آیا این ضایعات علامت‌دار هستند یا خیر. مولتیپل اسکلروزیس را می‌توان پس از نشان دادن DIS به همراه DIT در MRI یا نوارهای الیگوکلونال محدود به CSF یا زنجیره‌های سبک آزاد کاپا (kFLC) تشخیص داد.۵۷G,۱۱,۴۳,۵G,,۵ شرکت‌کنندگان در کنفرانس بر اهمیت شناسایی صحیح ضایعات معمول مولتیپل اسکلروزیس، همانطور که در نشریات تصویربرداری و تشخیص افتراقی قبلی توضیح داده شده است، تأکید کردند.۵,۲۱,۵۸,۵۹

مطالعات متعددی خطر افزایش یافته بروز حمله دوم یا ضایعات جدید یا تشدید شده MRI با تعداد بیشتری از ضایعات معمول در نواحی CNS را نشان داده‌اند.۰G,۴۵ به طور خاص، داشتن ضایعات معمول در سه یا چهار ناحیه CNS حساسیت تشخیصی را افزایش می‌دهد و تا ۱۰۰٪ اختصاصیت دارد.۱G بر اساس شواهد موجود، شرکت‌کنندگان در کنفرانس توافق کردند که مولتیپل اسکلروزیس را می‌توان زمانی تشخیص داد که حداقل چهار مورد از پنج محل آناتومیک در بیمارانی که با سندرم بالینی ایزوله یا با ناتوانی عصبی فزاینده مداوم، مستقل از عود (یعنی پیشرفت) حداقل به مدت ۱۲ ماه مراجعه می‌کنند، بدون هیچ الزام دیگری، مشروط بر اینکه توضیح بهتری وجود نداشته باشد، تحت تأثیر قرار گیرند. اگر فقط یک محل معمول سیستم عصبی مرکزی تحت تأثیر ضایعات مشخص قرار گرفته باشد، استفاده از ابزارهای بسیار اختصاصی (علاوه بر DIT یا باندهای الیگوکلونال) را توصیه می‌کنیم.

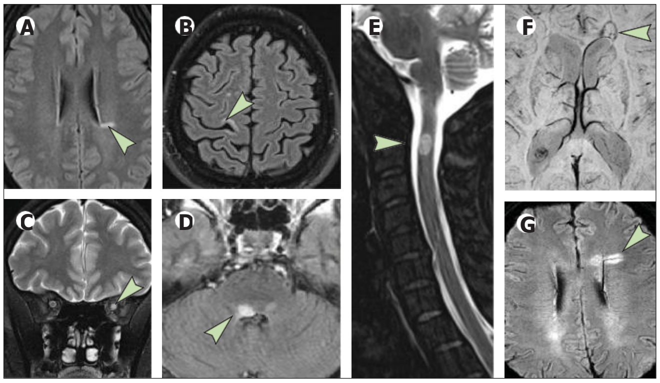


Figure 1: **Typical MRI appearance of multiple sclerosis lesions**
Characteristic anatomical locations of multiple sclerosis lesions identified on T۲-weighted images, including
(A) periventricular, (B) cortical or juxtacortical, (C) optic nerve, (D) infratentorial, and (E) spinal cord lesion (arrows). Novel MRI features identified on susceptibility-based images, including the (F) paramagnetic rim lesion and (G) central vein sign (arrows).

انتشار در زمان دیگر ضروری نیست

مفهوم DIT در معیارهای تشخیصی قبلی برای تمایز مولتیپل اسکلروزیس از سایر سندرم‌های التهابی، مانند آنسفالومیلیت منتشر حاد تک‌فازی، میلیت ایزوله یا نوریت اپتیک تک‌فازی گنجانده شده بود.۲-۵،۵G۲G-۴ با این حال، DIT به آن اندازه که در ابتدا تصور می‌شد، اختصاصی نیست. برخی از کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات تاریخچه طبیعی نشان می‌دهند که اکثر بیماران مبتلا به سندرم ایزوله بالینی و ضایعات MRI معمولی، DIT بالینی یا رادیولوژیکی ایجاد می‌کنند.GG،۵G دلایل دیگر برای تجدید نظر در استفاده از DIT برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس شامل این است که سایر بیماری‌ها نیز می‌توانند DIT را نشان دهند و مسائل فنی یا تنوع بین ارزیاب‌ها می‌تواند بر ارزیابی ضایعات جدید یا بزرگ شونده در MRI برای DIT رادیولوژیکی تأثیر بگذارد.۷G،۲۱ با توجه به این تصور که DIT به اندازه‌ای که قبلاً تصور می‌شد اختصاصی نیست، معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ قبلاً

باندهای الیگوکلونال CSF را به عنوان ابزاری جایگزین برای DIT در نظر گرفته بود. بدین ترتیب، وجود ضایعات تیپیک جدید یا همزمان تقویت‌کننده گادولینیوم و غیر تقویت‌کننده در MRI، ویژگی معیارهای تشخیصی را افزایش می‌دهد و همراه با عود بیماری، باید در فرآیند تشخیصی مولتیپل اسکلروزیس حفظ شود، اما نه به عنوان یک الزام اضافی اجباری برای DIS، همانطور که قبلاً بحث شد. DIT در ۸G، ۹G اکنون ضروری تلقی نمی‌شود.

علامت ورید مرکزی می‌تواند تشخیصی باشد

تشکیل پلاک‌های مولتیپل اسکلروزیس در اطراف وریدچه‌ها از قرن نوزدهم در مطالعات پاتولوژیک نشان داده شده است.۷۰ با این حال، تشخیص پلاک در داخل ضایعات مولتیپل اسکلروزیس در داخل بدن تنها از زمان توسعه تکنیک‌های غیرمتعارف MRI امکان‌پذیر بوده است.۷۰،۷۱ نشان دادن علامت ورید مرکزی (CVS) توسط MRI (شکل ۱) می‌تواند با تمایز مولتیپل اسکلروزیس از بیماری‌های عروقی یا سایر بیماری‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی، ویژگی تشخیصی را افزایش دهد.۵۴

روش بهینه برای ارزیابی CVS محاسبه نسبت تعداد کل ضایعاتی است که دارای ورید مرکزی هستند.۷۲ با این حال، اگر ضایعات زیادی وجود داشته باشد، این رویکرد می‌تواند بسیار پرزحمت باشد. چندین روش ساده‌سازی‌شده برای ارزیابی CVS، که تکمیل آنها زمان کوتاهی طول می‌کشد، در مطالعات مقطعی یا چندمرکزی آینده‌نگر ارزیابی شده‌اند.۳۵،۷۳،۷۴ به‌طورکلی، این روش‌ها با استفاده از توالی‌هایی مانند تصویربرداری حساسیت-وزنی یا تصویربرداری سه‌بعدی قطعه‌بندی‌شده اکو مسطح ۲T-* weighted، عملکرد تشخیصی عالی نشان می‌دهند، به‌طوری‌که روش ارزیابی ۳select حساسیت بیشتری و روش ارزیابی select G ویژگی بیشتری (به‌ترتیب حساسیت G-۲ ۹۳٪ در مقابل ۵۹-۸۹٪؛ ویژگی G٪۹۲-۳ در مقابل ۷۵-۹۸٪) برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس دارد. با توجه به اینکه select G تعادل بهینه‌ای از حساسیت، ویژگی و امکان‌پذیری دارد، شرکت‌کنندگان در کنفرانس توافق کردند که برای افراد مبتلا به سندرم ایزوله بالینی یا سندرم ایزوله رادیولوژیکی با حداقل دو ناحیه آسیب‌دیده، وجود CVS با استفاده از select G برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است، بدون هیچ الزام دیگری. روش select G زمانی مثبت تلقی می‌شود که شش یا بیشتر ضایعه ماده سفید CVS مثبت داشته باشند. اگر کمتر از ده ضایعه ماده سفید در MRI تشخیص داده شود، تعداد ضایعات مثبت CVS باید اکثریت باشد.۷۵

برخی مطالعات نشان داده‌اند که CVS و باندهای الیگوکلونال به صورت جداگانه خواص تشخیصی مشابهی دارند و ارزش پیش‌بینی مثبت داشتن هر دو باند الیگوکلونال و مثبت بودن G انتخابی به ۱۰۰٪ (۸۰-۱۰۰٪) نزدیک می‌شود.۷-۷۸G شرکت‌کنندگان در کنفرانس توافق داشتند که در بیمارانی که سندرم بالینی مجزا دارند و فقط یک محل آناتومیک درگیر است و CSF یا DIT مثبت در MRI دارند، وجود CVS با روش G انتخابی برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

با وجود ویژگی بالای CVS برای تمایز مولتیپل اسکلروزیس از سایر بیماری‌هایی که ماده سفید را درگیر می‌کنند، شرکت‌کنندگان در کنفرانس تأکید کردند که CVS ابزاری اجباری برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس نیست (پانل ۴). ارزیابی CVS در عمل بالینی دارای محدودیت‌های بالقوه‌ای است، از جمله محدودیت‌های زمانی در گرفتن MRI و گزارش

آن. فراوانی CVS در بیماران کودک مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس کمتر از بزرگسالان مورد مطالعه قرار گرفته است، اگرچه ضایعات CVS در کودکان نیز گزارش شده است.۷۹-۸۲

اگرچه CVS در تصاویر گرفته شده با T۱.۵MRI قابل مشاهده است، اما نسبت CVS تشخیص داده شده (G-۵٪۵۸) کمتر از T۳ (٪۷۹-۷۴) یا T۷ (٪۸۲-۷۹) است.

بنابراین، در اسکنرهای T۱.۵، برای تشخیص کافی CVS، ممکن است به سکانس‌های بهینه شده یا تزریق ماده حاجب پارامغناطیسی نیاز باشد. اگرچه سکانس‌های تصویربرداری سه‌بعدی اکو مسطح T۲* برای تشخیص CVS حساس‌ترین هستند (۸۲-۸۴٪)، این سکانس و سایر سکانس‌های تصویربرداری ممکن است کاربرد محدودی داشته باشند زیرا ممکن است در همه مراکز به راحتی در دسترس نباشند یا ممکن است تأییدیه قانونی برای استفاده در برخی شرایط را دریافت نکرده باشند. در نهایت، شیوع CVS در ضایعات اطراف بطنی (تا ۹۴٪) و ماده سفید عمقی (تا ۸۴٪) بیشترین است. شواهد کمی در مورد نسبت ضایعات دارای CVS در نواحی قشری یا مجاور قشری، زیر چادرینه و نخاع وجود دارد.۷۲ به طور کلی، شناسایی CVS برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس الزامی نیست، اما در صورت وجود، می‌تواند در برخی موارد، مانند بیمارانی که ضایعات ماده سفید ناشی از بیماری عروقی یا میگرن دارند، با افزایش اختصاصیت مفید باشد. علاوه بر این، CVS می‌تواند ٪۸۷ از افرادی را که به اشتباه مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس تشخیص داده شده‌اند، از هم متمایز کند.۸۳

ضایعات حاشیه پارامغناطیسی

ضایعات حاشیه پارامغناطیسی می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. ضایعات مزمن فعال مولتیپل اسکلروزیس با یک هسته غیرفعال احاطه شده توسط میکروگلیاهای فعال شده حاوی آهن مشخص می‌شوند.G,۳ ۸۷-۸۴ تصاویر حساس به حساسیت می‌توانند چنین ضایعات حاشیه پارامغناطیسی (PRL) را که در بسیاری از موارد (حتی در مراحل اولیه مولتیپل اسکلروزیس) وجود دارند، با وجود یک حاشیه مشخص که معمولاً به صورت هیپواینتنس یا هیپراینتنس در تصاویر فازی ارائه می‌شود و اغلب به صورت هیپواینتنس در تصاویر وزنی T۲* ظاهر می‌شود، شناسایی کنند.G,۳ ۸۹-۸۴

بسیاری از مطالعات PRL با استفاده از اسکنرهای T۷MRI انجام شده است که در عمل بالینی به راحتی در دسترس نیستند.۸۸,۹۰ با این حال، مطالعات اخیر متعدد نشان داده‌اند که PRLها را می‌توان در T۳ و T۵۰۱ نیز با استفاده از توالی‌های حساس به حساسیت مناسب تشخیص داد.۵۷,۸۸,۹۱ در مراکز باتجربه، توافق بین ارزیاب‌ها برای تشخیص PRL بین T۳ و T۷ تا ٪۹۰ گزارش شده است و توافق بین ارزیاب‌ها بین T۱.۵ و T۳ تا ٪۹۷.G۳،۸۵ با این حال، هیچ مدرکی مبنی بر معتبر بودن این توافقات گزارش شده در مراکز غیرمتخصص وجود ندارد.

شواهدی که از ویژگی PRLها در تشخیص مولتیپل اسکلروزیس حمایت می‌کنند، هنوز مقدماتی است اما به سرعت در حال افزایش است. یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز اخیر نشان داد که ویژگی ترکیبی PRLها برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس ٪۹۸ و حساسیت از ٪۱۰ تا ٪۹۲.۳ متغیر است.۸۸ در یک مطالعه طولی آینده‌نگر، ویژگی و حساسیت به ترتیب ٪۱۰۰ و ٪۵۹ بود.۵۷ نکته مهم این است

که PRLها به ندرت در سایر تقلیدهای رادیولوژیکی مولتیپل اسکلروزیس یافت می‌شوند.

با وجود توافق عمومی مبنی بر اینکه وجود PRLها می‌تواند به تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کمک کند، شواهد مربوط به ارزش افزوده آنها و به ویژه در سندرم ایزوله بالینی زمانی که فقط DIS برآورده می‌شود، ناکافی تلقی شد. تنها یک مطالعه طولی در افراد مبتلا به سندرم ایزوله بالینی، خواص تشخیصی PRLها را ارزیابی کرد و دریافت که ترکیب MRI DIS سال ۲۰۱۷ به همراه یک یا چند PRL، حساسیت ۵۹٪ و ویژگی ۸۳٪ برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس دارد که از DIS و باندهای الیگوکلونال بهتر است.۵۷ علاوه بر این، شیوع گزارش شده PRLها در سندرم ایزوله بالینی در مطالعات مختلف به طور قابل توجهی متفاوت است و PRLها اغلب در ضایعات اطراف بطن یافت می‌شوند و داده‌های محدودی در مورد PRLها در سایر مکان‌ها وجود دارد.۹۱،G۵۷،۸

پانل ۴: اصول و توصیه‌های کلی مربوط به علامت ورید مرکزی، ضایعات حاشیه پارامغناطیسی، و زنجیره‌های سبک آزاد کاپا

علامت ورید مرکزی (CVS)

- نشان دادن CVS توسط MRI می‌تواند برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس در موقعیت‌های خاص استفاده شود.
- نشان دادن CVS توسط MRI می‌تواند ویژگی تشخیص را افزایش دهد.
- نشان دادن CVS برای تشخیص لازم نیست.
- در بیمارانی که تظاهرات بالینی معمول و انتشار در فضا دارند، وجود CVS با استفاده از انتخاب ۶ تعریف می‌شود و برای تشخیص کافی است.
- در بیمارانی که تظاهرات بالینی معمول و ضایعات معمول در یک ناحیه دارند، وجود CVS انتخاب ۶ به همراه انتشار در زمان یا CSF مثبت برای تشخیص کافی است.

- ضایعات حاشیه پارامغناطیسی (PRLs)
- نشان دادن یک یا چند PRL توسط MRI می‌تواند برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس در موقعیت‌های خاص استفاده شود.
- نشان دادن یک یا چند PRL توسط MRI می‌تواند ویژگی تشخیص را افزایش دهد.
- نشان دادن PRLs برای تشخیص لازم نیست.
- در بیمارانی که علائم معمول و انتشار در فضا دارند. ضایعات در یک ناحیه، وجود یک یا چند PRL به همراه انتشار در طول زمان یا CSF مثبت برای تشخیص کافی است.

زنجیره‌های سبک آزاد کاپا (kFLC)

- شاخص kFLC یک آزمایش پاراکلینیکی مناسب برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس است.
- شاخص kFLC با باندهای الیگوکلونال قابل تعویض است و در نتیجه می‌تواند جایگزین باندهای الیگوکلونال برای تشخیص شود (یعنی CSF مثبت)

بر اساس شواهد موجود، شرکت‌کنندگان کنفرانس توافق کردند که شناسایی PRLها در MRI می‌تواند اختصاصیت

تشخیص مولتیپل اسکلروزیس را افزایش دهد. در افرادی که سندرم ایزوله بالینی دارند و MRI غیرطبیعی آنها ضایعات معمول را فقط در یک محل آناتومیک نشان می‌دهد و یا DIT در MRI یا باندهای الیگوکلونال محدود به CSF دارند، وجود یک یا چند PRL برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است (پانل ۴). در حالی که شواهد قوی وجود دارد که PRL می‌تواند به عنوان یک ابزار پاراکلینیکی برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس عمل کند، شرکت‌کنندگان کنفرانس توافق کردند که شناسایی PRLها برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس لازم نیست و ممکن است محدودیت‌های مشابهی با CVS داشته باشد. PRLها همچنین می‌توانند برای کاهش تشخیص اشتباه در موارد مراجعه با علائمی که مختص مولتیپل اسکلروزیس نیستند، توصیه شوند.۵۵

شاخص kFLC به عنوان یک آزمایش تشخیصی پاراکلینیکی مناسب

نشان دادن باندهای الیگوکلونال محدود شده به CSF یک ابزار تشخیصی ارزشمند است؛ ۹۲،G با این حال، روش تشخیص آنها (به عنوان مثال، فوکوس ایزوالکتریک، و به دنبال آن تشخیص ایمنی IgG – عمدتاً ایمونوبلاتینگ) زمان‌بر و وابسته به ارزیابی‌کننده است و این ارزیابی را به آزمایشگاه‌هایی با تخصص تخصصی محدود می‌کند.۹۳ kFLC به عنوان یکی دیگر از نشانگرهای زیستی تشخیصی ظهور کرده‌اند. مطالعات متعدد افزایش تولید داخل نخاعی kFLC را در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در مقایسه با گروه کنترل گزارش کرده‌اند.۹۴،۹۵ برخلاف باندهای الیگوکلونال، اندازه‌گیری kFLC را می‌توان در بیمارستان‌ها و مؤسساتی با دسترسی به نفلومتری یا توربیدیمتری انجام داد که پلتفرم‌های مقرون به صرفه‌ای هستند که نتایج عینی قابل اندازه‌گیری و مستقل از ارزیابی‌کننده را ارائه می‌دهند.G۹ تولید داخل نخاعی kFLC را می‌توان با روش‌های مختلفی مانند شاخص kFLC، درصد کسر kFLC داخل نخاعی، غلظت kFLC در CSF و ضریب kFLC شناسایی کرد. روشی که اغلب مورد بررسی قرار می‌گیرد، شاخص kFLC است (یعنی غلظت kFCL متناسب با غلظت آلبومین)، که در صورت پایین بودن غلظت‌ها، حساس‌تر از اندازه‌گیری‌های kFLC ایزوله در CSF است.۹۷،۹۸ بیماران مبتلا به سندرم ایزوله رادیولوژیکی و سندرم ایزوله بالینی با شاخص kFLC مثبت، در معرض خطر بیشتری برای حمله یا برآورده شدن معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ هستند.۹۹-۱۰۱ دقت تشخیصی شاخص kFLC مشابه باندهای الیگوکلونال در ارزیابی در گروه‌های سندرم ایزوله بالینی است و مهمتر از همه، تطابق بین باندهای الیگوکلونال و شاخص kFLC حدود ۸۷.۰٪ است.۱۰۰ در مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده اولیه، یک مطالعه چند مرکزی گذشته‌نگر، تطابق بین باندهای الیگوکلونال و شاخص kFLC را ۹۰.۰٪ هنگام استفاده از حد آستانه ۱.۱۰۲G. نشان داد. یک هیئت متخصص بین‌المللی، گنجاندن شاخص kFLC را به عنوان یک ابزار تشخیصی اضافی برای نشان دادن آنتی‌بادی داخل نخاعی توصیه کرده بود. تولید.۱۰۳

شاخص IgG که در نسخه‌های قبلی معیارهای مک‌دونالد به عنوان جایگزینی برای باندهای الیگوکلونال برای کمک به تشخیص گنجانده شده بود، برای رأی‌گیری در نظر گرفته نشد، اما مورد بحث قرار گرفت.۱-۴ اگرچه مطالعات خاص هستند، اما حساسیت و دقت بسیار پایین‌تری از شاخص IgG را در مقایسه با باندهای الیگوکلونال و شاخص kFLC نشان داده‌اند.۱۰۴،۱۰۵ به این ترتیب، تنها شاخص kFLC به عنوان ابزاری معادل باندهای الیگوکلونال در معیارهای مک‌دونالد ۲۰۲۴ در نظر گرفته شد (پانل ۴).

لازم به ذکر است که، همانند باندهای الیگوکلونال، شاخص kFLC می‌تواند تولید آنتی‌بادی داخل نخاعی را در سایر بیماری‌ها، از جمله MOGAD و NMOSD، البته با مقادیر شاخص به طور قابل توجهی پایین‌تر، شناسایی کند. بیشترین همپوشانی بین مولتیپل اسکلروزیس و NMOSD است.۱۰،۳۱،G۳۰،۱۰۷ مانند همیشه، شاخص kFLC باید در چارچوب یافته‌های بالینی و MRI تفسیر شود. آزمایش شاخص kFLC می‌تواند به ویژه در مراکزی که تعیین باندهای الیگوکلونال در دسترس نیست، مفید باشد. جزئیات بیشتر در مورد باندهای الیگوکلونال و شاخص kFLC به طور جداگانه منتشر خواهد شد.۱۰۸

پانل ۵ : توصیه‌های مربوط به سندرم ایزوله رادیولوژیکی، مولتیپل اسکلروزیس کودکان و مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده اولیه

سندرم ایزوله رادیولوژیکی (RIS)

• RIS با کشف اتفاقی کانون‌های هیپراینتنس با وزن ۲T در ماده سفید CNS در MRI شناسایی می‌شود که در غیاب علائم بالینی معمول مربوط به دمیلینه شدن التهابی یا یافته‌های معاینه بالینی، بسیار معمول مولتیپل اسکلروزیس هستند.

• در بیماران مبتلا به RIS، انتشار در فضا (DIS) و انتشار در زمان برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

• در بیماران مبتلا به RIS، DIS و CSF مثبت برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

• در بیماران مبتلا به RIS که DIS را برآورده می‌کنند، وجود علامت ورید مرکزی انتخابی ۶ (CVS) برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس کافی است.

• این توصیه‌ها همچنین می‌توانند برای بیماران با سایر تظاهرات غیر اختصاصی نیز اعمال شوند.

• مولتیپل اسکلروزیس کودکان

• مولتیپل اسکلروزیس با شروع در کودکان و بزرگسالان می‌تواند تشخیص با استفاده از یک چارچوب معیار تشخیصی واحد

• در بیمارانی که علائم آنسفالومیلیت منتشر حاد (ADEM) دارند، حمله بالینی دوم مطابق با حملات معمول مولتیپل اسکلروزیس یا ضایعات جدید ۲T در مکان‌های آناتومیک معمول مولتیپل اسکلروزیس که بیش از ۹۰ روز پس از شروع ADEM رخ داده است، قبل از اعمال معیارهای تشخیصی مولتیپل اسکلروزیس مورد نیاز است.

• در کودکان و نوجوانان (کمتر از ۱۸ سال)، وجود CVS در بیش از ۵۰٪ از ضایعات ۲T به شدت از تشخیص مولتیپل اسکلروزیس پشتیبانی می‌کند.

• آزمایش گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG)-IgG با استفاده از یک سنجش مبتنی بر سلول در کودکانی که دچار دمیلیناسیون CNS در سن کمتر از ۱۲ سال شده‌اند، اکیداً توصیه می‌شود.

• در افراد ۱۲ سال و بالاتر که دچار یک رویداد دمیلیناسیون در ناحیه میلین شده‌اند، آزمایش MOG-IgG با استفاده از یک سنجش مبتنی بر سلول در مواردی که علائمی غیر اختصاصی برای مولتیپل اسکلروزیس یا نشان دهنده بیماری مرتبط با آنتی بادی گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین دارند، اما نه برای همه افرادی که برای بیماری ام اس تحت بررسی هستند

اسکلروز چندگانه پیشرونده اولیه (PPMS)

• PPMS نیاز به شواهدی از پیشرفت بالینی حداقل ۱۲ ماه دارد

- یک چارچوب واحد از معیارهای تشخیصی باید برای تشخیص ام اس عودکننده و پیشرونده استفاده شود
- دو یا چند ضایعه نخاعی، شواهدی از DIS در تشخیص ام اس پیشرونده اولیه هستند

سندرم ایزوله رادیولوژیکی

سندرم ایزوله رادیولوژیکی با یافته‌های تصادفی در MRI ضایعات hyperintense۲T- در ماده سفید CNS، در الگوی معمول برای مولتیپل اسکلروزیس، اما در غیاب علائم بالینی حاکی از دمیلیناسیون التهابی، مشخص می‌شود.۲۲،۱۰۹ مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که کمی بیش از نیمی از افراد (۵۱.۲٪) مبتلا به سندرم ایزوله رادیولوژیکی، علائم بالینی را در عرض ۱۰ سال پیگیری بروز می‌دهند.۲۴ عوامل خطر برای ایجاد علائم مولتیپل اسکلروزیس مشابه مواردی است که در گروه‌های سندرم ایزوله بالینی مشاهده می‌شود و شامل سن کمتر (کمتر از ۳۷ سال)، ضایعات زیر چادرینه یا نخاع، ضایعات مثبت گادولینیوم، نوارهای الیگوکلونال یا VEP تغییر یافته مطابق با دمیلیناسیون است. هرچه عوامل خطر بیشتر باشند، خطر ابتلا به علائم اماس بیشتر و زودتر است.۲۳،۱۰۹،۱۱۰ این شواهد نشان می‌دهد که سندرم ایزوله رادیولوژیکی بخشی از زنجیره اماس است و پاتولوژی یکسانی دارد.۳۳ به همین ترتیب، سندرم ایزوله رادیولوژیکی باید در معیارهای تشخیصی اماس گنجانده شود.

ویژگی‌های اضافی که ماهیت التهابی ضایعات را برجسته می‌کنند، از جمله وجود DIT یا تولید آنتی‌بادی داخل نخاعی توسط باندهای الیگوکلونال یا kFLC، اختصاصیت ضایعات ۲T تصادفی را که DIS را برآورده می‌کنند، افزایش می‌دهد.۲۴،۱۱۰،۱۱۱ بنابراین، افراد مبتلا به سندرم ایزوله رادیولوژیکی یا سایر تظاهرات غیر اختصاصی باید ضایعات MRI را حداقل در دو محل آناتومیک و حداقل یک ویژگی اضافی در بین DIT یا CSF مثبت داشته باشند تا مبتلا به اماس تشخیص داده شوند (پانل ۵).

CVS باید در بیمارانی با یا بدون علائم که حمله یا پیشرفت عینی نداشته‌اند، در نظر گرفته شود. در سندرم ایزوله رادیولوژیکی، تا ۷۵٪ از ضایعات دارای CVS هستند و میانگین نسبت CVS در هر مورد ۸۷٪ است. نسبت بیشتر ضایعات CVS با خطر بالاتر ابتلا به مولتیپل اسکلروزیس مطابقت دارد و حدود ۹۵٪ از افراد مبتلا به سندرم ایزوله رادیولوژیکی، معیارهای انتخابی G را برآورده می‌کنند.۷۸،۱۱۲ این یافته‌ها، همراه با شواهد شرح داده شده قبلی در مولتیپل اسکلروزیس بالینی، شرکت‌کنندگان در کنفرانس را به توافق بر سر استفاده از قانون CVS select G در موارد سندرم ایزوله رادیولوژیکی با ضایعات در حداقل دو محل آناتومیک برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس سوق داد (شکل ۲). این معیارها همچنین در مورد بیمارانی با علائم دیگر، مانند علائم حمله‌ای، تشنج یا سایر علائم عصبی غیر اختصاصی که حمله واضح یا پیشرفت ناتوانی را تشکیل نمی‌دهند، اعمال می‌شود.

یک معیار تشخیصی واحد برای بیماری اماس با شروع در کودکان و بزرگسالان

شرکت‌کنندگان کنفرانس توافق کردند که یک چارچوب معیار تشخیصی واحد باید برای بیماری اماس با شروع در بزرگسالان و کودکان (شروع در سنین کمتر از ۱۸ سال) اعمال شود. ملاحظات خاصی در مورد تشخیص‌های افتراقی در کودکان و

نوجوانان مبتلا به سندرم‌های دمیلینه‌کننده اکتسابی اعمال می‌شود. MRI، مایع مغزی نخاعی و وضعیت سرمی آنتی‌بادی گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG) قوی‌ترین ویژگی‌ها برای تمایز کودکان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس از افراد مبتلا به تشخیص‌های غیر مولتیپل اسکلروزیس هستند.۱۳،۱۱۳

مولتیپل اسکلروزیس با شروع در کودکان (POMS) و مولتیپل اسکلروزیس با شروع در بزرگسالان، مکانیسم‌های پاتوبیولوژیکی، خطر بدتر شدن بالینی و ویژگی‌های MRI مشابهی دارند.۱۱۴-۱۱۷ با این حال، POMS با بار التهابی بالا و ویژگی‌های بالینی و MRI مولتیپل اسکلروزیس عودکننده فعال مشخص می‌شود.۱۱۸،۱۱۹ درگیری عصب بینایی در POMS شایع است، اگرچه تجزیه و تحلیل‌های رسمی که سهم عصب بینایی را به عنوان پنجمین محل ارزیابی می‌کنند، باید در گروه‌های بزرگ انجام شود. اگرچه بهبودی از بدتر شدن مرتبط با عود در POMS عموماً کامل‌تر است، با این وجود ممکن است نقاط عطف ناتوانی در سنین پایین‌تری نسبت به مولتیپل اسکلروزیس با شروع در بزرگسالی حاصل شود، بنابراین نیاز به شناسایی و درمان زودهنگام دارد.۱۲۰G,۱۱

ضایعات اطراف بطنی، زیر چادرینه، نخاع، جوکستاکورتیکال و کورتیکال در POMS دارای ویژگی‌هایی مشابه با ضایعات مولتیپل اسکلروزیس با شروع در بزرگسالی هستند. ضایعات مثبت CVS در POMS شایع هستند و می‌توانند تمایز از سایر بیماری‌ها، از جمله MOGAD، را پشتیبانی کنند.۸۱ با این حال، با توجه به بار اغلب بالای ضایعه و کمبود شواهد ارزیابی معیارهای CVS G منتخب در POMS، در افراد زیر ۱۸ سال، CVS باید تنها زمانی در نظر گرفته شود که ۵۰٪ یا بیشتر از ضایعات این علامت را نشان دهند. ضایعات PRL کمتر از ضایعات CVS شایع هستند و ارزش تشخیصی آنها در POMS هنوز مشخص نشده است.۸۱،۱۲۱ عملکرد تشخیصی شاخص kFLC در POMS در یک مطالعه کوچک اما قوی که شامل بیماران مبتلا به NMOSD و MOGAD به عنوان گروه کنترل بود، بسیار شبیه به بزرگسالان بود.۱۲۲

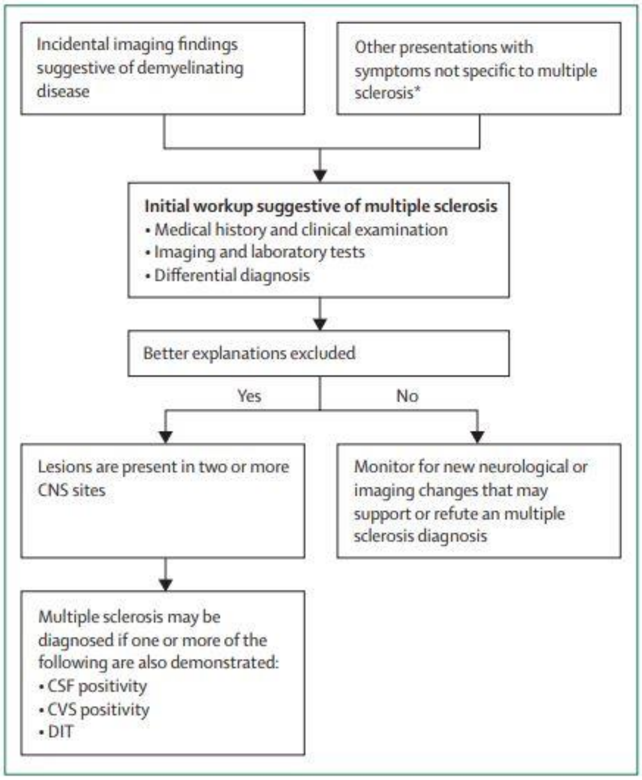


Figure ۲: Diagnostic algorithm for radiologically isolated syndrome and other non-specific presentations CVS=central vein sign. DIT=dissemination in time. *Presentations might include: (۱) symptoms or signs overlapping those of multiple sclerosis but with no characteristic attack; or (۲) paroxysmal symptoms (eg, trigeminal neuralgia), seizures, and other symptoms.

درست مانند بزرگسالان، معیارهای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس باید با احتیاط در مورد کودکان (کمتر از ۱۲ سال) و نوجوانان مبتلا به سندرم‌های دمیلینه‌کننده اکتسابی به دلیل خطر تشخیص نادرست اعمال شود. به طور خاص، این معیارها نباید در مورد کودکانی که با آنسفالومیلیت منتشر حاد مراجعه می‌کنند، اعمال شود، زیرا این تظاهر ممکن است نیاز به بررسی‌های اضافی برای تشخیص افتراقی، مانند آزمایش ضد

MOG و بررسی CSF داشته باشد.۱۲۳ اگر اسکن MRI بعدی، بهبودی یا بهبودی تقریباً کامل همه یا بیشتر ضایعات T۲ قبلی را نشان دهد، این یافته‌ها باید باعث شود که تشخیص‌های جایگزین در نظر گرفته شوند. در تظاهرات کودکان، گنجاندن استاندارد آزمایش MOG-IgG سرم، با استفاده از سنجش‌های ثابت یا سلول‌های زنده، در زمان اولین حمله می‌تواند کودکان مبتلا به MOGAD را شناسایی کرده و حساسیت و اختصاصیت معیارهای مولتیپل اسکلروزیس را افزایش دهد.۱۳ به این ترتیب، در حالی که معیارهای سال ۲۰۱۷ حساسیت و اختصاصیت بسیار خوبی را در POMS نشان دادند، ملاحظات به اصطلاح «هیچ توضیح بهتری وجود ندارد» باید شامل آزمایش MOG-IgG باشد زیرا میزان نسبی MOGAD در مقایسه با مولتیپل اسکلروزیس در جمعیت کودکان (به ویژه جوان‌تر) و همپوشانی آنها در تظاهرات بالینی و MRI بیشتر است.۱۱۳،۱۲۴،۱۲۵ آزمایش MOG-IgG با استفاده از یک سنجش مبتنی بر سلول در تمام کودکان کمتر از ۱۲ سال با یک رویداد دمیلینه کننده CNS (پانل ۵) اکیداً توصیه می‌شود. آزمایش MOG-IgG با استفاده از یک روش مبتنی بر سلول (در صورت وجود) در زمینه تظاهرات با علائمی که مختص مولتیپل اسکلروزیس نیستند (مثلاً چه در شروع بیماری و چه بر اساس سیر بالینی و MRI) در کودکانی که تظاهرات بالینی یا رادیوگرافی آنها حاکی از MOGAD است، توصیه می‌شود. آزمایش روتین MOG-IgG در تمام بیماران ۱۲ سال یا بالاتر که مشکوک به دمیلیناسیون هستند، توصیه نمی‌شود و لازم به ذکر است که تیتر پایین MOG-IgG می‌تواند به ندرت در POMS وجود داشته باشد، درست مانند مولتیپل اسکلروزیس با شروع در بزرگسالان.G۳۰،۱۰ در حالی که NMOSD مثبت آکواپورین ۴ در بیماران کودک نادر است، آزمایش آنتی‌بادی‌های آکواپورین ۴ ممکن است در برخی موارد، بسته به زمینه بالینی، ضروری باشد.

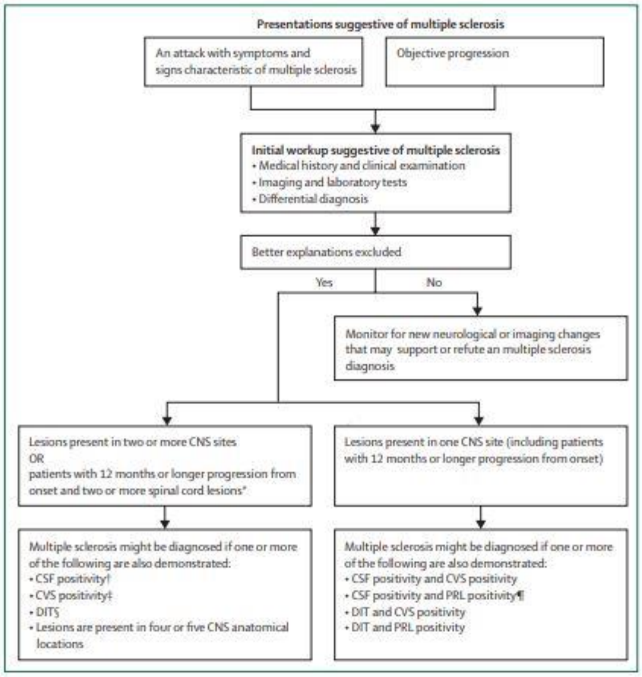


Figure ۳: Diagnostic algorithm for relapsing and progressive presentations of multiple sclerosis CVS=central vein sign. DIT=dissemination in time. PRL=paramagnetic rim lesion. *In patients presenting with ۱۲ months or longer disease progression from symptom onset, the presence of two or more spinal cord lesions is considered evidence of dissemination in space and meets criteria for the presence of lesions in two CNS locations. †CSF positivity is demonstrated by presence of oligoclonal bands or kappa free-light chains. ‡CVS positivity is demonstrated by the presence of six or more lesions with CVS; if fewer than ten white matter lesions are seen on MRI, the number of CVS positive lesions should outnumber the CVS negative lesions. §DIT is demonstrated by the presence of one or more new T۲ lesions or one or more gadolinium-positive lesions or a clinical attack. ¶PRL positivity is demonstrated by the presence of one or more PRL.

یک چارچوب واحد برای تشخیص انواع عودکننده و پیش‌رونده

اسکلروز چندگانه با شروع پیش‌رونده معمولاً مجموعه‌ای جداگانه از معیارهای تشخیصی داشته است که در طول سال‌ها حداقل مورد تجدیدنظر قرار گرفته‌اند.G۱۲ با این حال، مطالعات پاتولوژیک و تصویربرداری تفاوت‌های کمی، نه کیفی، بین اشکال بالینی مختلف را شناسایی کرده‌اند، که نشان

می‌دهد سیر بیماری باید به عنوان یک پیوستار در نظر گرفته شود.۱۲۷،۳۳-۱۲۹ از این رو، اگر معیارهای تشخیصی ریشه در مکانیسم‌های بیولوژیکی اسکلروز چندگانه داشته باشند، می‌توانند به طور یکسان برای اسکلروز چندگانه با شروع عودکننده و پیش‌رونده اعمال شوند (شکل ۳).۱۳۰

در یک مطالعه اخیر توسط شبکه MAGNIMS، معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ برای اسکلروز چندگانه با شروع عودکننده برای اسکلروز چندگانه با شروع پیش‌رونده نیز به خوبی عمل کرد، همچنین زمانی که عصب بینایی را به عنوان یک مکان آناتومیکی اضافی در نظر می‌گرفت.1G نخاع اغلب در اسکلروز چندگانه با شروع پیش‌رونده تحت تأثیر قرار می‌گیرد و دو یا چند ضایعه نخاعی ممکن است برای برآورده کردن معیارهای DIS و افزایش حساسیت تشخیصی کافی باشد.1G تفسیر محتاطانه یافته‌های ایزوله نخاع و مایع مغزی نخاعی در تظاهرات پیشرونده توصیه می‌شود، زیرا چندین اختلال عصبی پیشرونده می‌توانند به طور مشابه تظاهر کنند.

یک چارچوب معیار تشخیصی واحد باید برای مولتیپل اسکلروزیس با شروع عودکننده و پیشرونده، شامل پنج محل آناتومیک و ابزارهای پاراکلینیکی اضافی که قبلاً توضیح داده شد (پانل ۵)، اعمال شود. این چارچوب حساسیت و ویژگی بالا را حفظ می‌کند و در عین حال پیچیدگی را کاهش می‌دهد. در مولتیپل اسکلروزیس با شروع پیشرونده، وجود یک ضایعه نخاعی دوم می‌تواند جایگزین یک محل آناتومیک اضافی مغز شود. اینکه آیا این رویکرد می‌تواند برای مولتیپل اسکلروزیس با شروع عودکننده نیز اعمال شود، نیاز به بررسی دارد.

تشخیص در افراد ۵۰ سال و بالاتر یا با بیماری‌های همراه

وجود بیماری‌های همراه در شروع و تشخیص علائم بیماری اماس شایع است و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد.۱۳۱ به همین ترتیب، سن بالاتر شروع بیماری و بیماری‌های همراه مرتبط با ویژگی‌های بالینی یا تصویربرداری که با ویژگی‌های مشاهده شده در بیماری اماس همپوشانی دارند، خطر تشخیص اشتباه را افزایش می‌دهند.۹,۱۳۱G,۱۵–۱۳۳ بیماری‌هایی که به طور بالقوه یافته‌های MRI ایجاد می‌کنند و منجر به تشخیص اشتباه بیماری اماس می‌شوند عبارتند از: تغییرات ماده سفید عروقی (مثلاً بیماری عروق کوچک)؛ سندرم‌های درد عصبی-عروقی (مثلاً میگرن)؛ و سایر بیماری‌های التهابی (مانند بیماری بهجت).۲۹،۱۳۴

ضایعات اطراف بطن مختص بیماری اماس نیستند و می‌توانند در شرایط مختلفی از جمله ایسکمی عروق کوچک، میگرن، عفونت و اختلالات متابولیک دیده شوند.۱۳۵ افزایش آستانه به سه یا بیشتر ضایعه اطراف بطن به تمایز افراد مبتلا به اماس از افراد مبتلا به میگرن کمک می‌کند، اما نمی‌تواند اماس را از تغییرات مرتبط با سن تشخیص دهد و حساسیت و اختصاصیت را در بیماران مسن‌تر بهبود نمی‌بخشد.۱۳۷،G۹،۱۳G همچنین، نواحی قشری یا مجاور قشری و اطراف بطنی به طور همزمان در حداکثر یک سوم افراد مبتلا به میگرن تحت تأثیر قرار می‌گیرند، بنابراین تنها تا حدی خطر تشخیص اشتباه را برطرف می‌کنند.۱۳۸،۱۳۹ به طور مشابه، ضایعات زیر چادرینه می‌توانند ثانویه به اختلالات عروقی و اختلالات التهابی غیر از اماس رخ دهند.۱۴۰ ضایعات نخاعی عموماً در بیماران مبتلا به بیماری مغزی-عروقی یافت نمی‌شوند. ضایعات تقویت‌کننده گادولینیوم یا باندهای الیگوکلونال CSF یا kFLCها می‌توانند احتمال تشخیص مولتیپل اسکلروزیس را در تمام گروه‌های

سنی بهبود بخشند. CVS ۹G مختص آسیب‌شناسی مولتیپل اسکلروزیس است و می‌تواند از تمایز ضایعات مولتیپل اسکلروزیس از اختلالات عروقی پشتیبانی کند.۱۴۱،۱۴۲ افراد مسن و افراد مبتلا به بیماری‌های همراه (یعنی از جمله سردرد و اختلالات عروقی) ممکن است زیرمجموعه‌ای از بیماران را در معرض خطر بالاتر تشخیص اشتباه قرار دهند که نیاز به آزمایش‌های تشخیصی اضافی دارد.

پانل ۶ : توصیه‌های مربوط به سن بالا و بیماری‌های همراه در تشخیص بیماری اماس

• در بیمارانی که برای تشخیص اماس در سن ۵۰ سال و بالاتر در نظر گرفته می‌شوند، احتمال تشخیص اشتباه بیماری اماس بیشتر است.

• بیماری ایسکمیک عروق کوچک، اختلالات روانپزشکی و برخی از بیماری‌های خودایمنی با افزایش خطر تشخیص اشتباه بیماری اماس مرتبط هستند.

• اختلالات سردرد، به ویژه میگرن، با ضایعات اطراف بطن و افزایش خطر تشخیص اشتباه بیماری اماس مرتبط هستند.

• در بیمارانی که برای تشخیص اماس در سن ۵۰ سال و بالاتر یا با عوامل خطر عروقی قابل توجه (مانند فشار خون بالا، سیگار کشیدن، دیابت، چربی خون بالا یا بیماری ماکرووااسکولار شناخته شده) در نظر گرفته می‌شوند، ویژگی‌های اضافی برای تأیید تشخیص قویاً توصیه می‌شوند:

• ضایعه نخاعی

• مثبت بودن مایع مغزی نخاعی با نشان دادن تولید آنتی‌بادی داخل نخاعی با باندهای الیگوکلونال یا شاخص زنجیره آزاد کاپا

• مثبت بودن علامت ورید مرکزی

آزمایش‌های اضافی برای تشخیص اماس در افراد ۵۰ سال و بالاتر یا با عوامل خطر عروقی (مثلاً فشار خون بالا، سیگار کشیدن، دیابت، چربی خون بالا یا بیماری ماکرووااسکولار شناخته شده؛ (پانل۶) اکیداً توصیه می‌شود. چنین یافته‌های آزمایش اضافی ممکن است شامل یک یا چند ضایعه نخاعی یا CSF مثبت یا CVS مثبت باشد (G را انتخاب کنید). این ملاحظات در مورد تمام توصیه‌های قبلی ما، از جمله توصیه‌های مربوط به سندرم ایزوله رادیولوژیکی، اعمال می‌شود. در مورد استفاده از PRL برای تشخیص در افراد مسن یا در افراد دارای بیماری‌های همراه، اجماع حاصل نشد.

پانل ۷ : اصلاحات معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۷ در معیارهای مک‌دونالد ۲۰۲۴

•اگر توضیح بهتری برای آسیب‌شناسی عصب بینایی که توسط MRI، توموگرافی انسجام نوری یا پتانسیل‌های برانگیخته بینایی تشخیص داده شده است، وجود نداشته باشد، عصب بینایی ممکن است به عنوان پنجمین مکان آناتومیک برای نشان دادن انتشار در فضا (DIS) عمل کند.

• DIS زمانی محقق می‌شود که دو مورد از پنج مکان آناتومیک (یعنی عصب بینایی، داخل قشری یا مجاور قشری، اطراف بطنی، زیر چادرینه و نخاع) ضایعات معمولی را نشان دهند، صرف نظر از اینکه آیا این ضایعات علامت‌دار هستند یا خیر.

• DIT برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس در موقعیت‌های خاص اجباری نیست.

• نشان دادن مثبت بودن علامت ورید مرکزی توسط MRI می‌تواند برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس در موقعیت‌های خاص استفاده شود.

• نشان دادن ضایعات حاشیه پارامغناطیسی توسط MRI می‌تواند برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس در موقعیت‌های خاص استفاده شود.

• شاخص زنجیره نوری آزاد کاپا با باندهای الیگوکلونال قابل تعویض است و در نتیجه می‌تواند جایگزین باندهای الیگوکلونال برای تشخیص مولتیپل اسکلروزیس

• سندرم ایزوله رادیولوژیکی و سایر تظاهرات با علائم غیر اختصاصی، در صورت برآورده شدن معیارهای خاص، مولتیپل اسکلروزیس هستند.

• مولتیپل اسکلروزیس با شروع در کودکان و بزرگسالان را می‌توان با استفاده از یک چارچوب معیار تشخیصی واحد تشخیص داد.

• مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده و عودکننده، یک تشخیص واحد را نشان می‌دهند و نیاز به معیارهای تشخیصی واحد دارند.

• توصیه‌های اضافی باید برای تأیید تشخیص مولتیپل اسکلروزیس در افراد ۵۰ سال و بالاتر با بیماری‌های عروقی همراه در نظر گرفته شود.

نتیجه‌گیری

تشخیص بیماری اماس نیازمند تعادلی بین تسهیل تشخیص زودهنگام و جلوگیری از تشخیص اشتباه، بدون پیچیدگی‌های غیرضروری و با در نظر گرفتن تنوع محیط‌های بالینی در سراسر جهان است. بازنگری دوره‌ای معیارهای تشخیصی، مستقیماً بر پیامدهای بلندمدت افراد مبتلا به اماس تأثیر گذاشته است. مطابق با این اصول، معیارهای مک‌دونالد ۲۰۲۴ بر اساس جدیدترین شواهد قوی هستند، مرزهای معیارهای قبلی را گسترش می‌دهند و زمینه را برای نوآوری‌های آینده بر اساس چارچوب مکانیسمی به‌روز شده برای پیشرفت بیماری فراهم می‌کنند (پانل ۷).۳۳ کاربرد معیارهای تشخیصی اصلاح‌شده ممکن است به دلیل تفاوت در زمینه‌های اپیدمیولوژیک در مناطق مختلف متفاوت باشد. به همین ترتیب، تحقیقات برای درک چگونگی عملکرد معیارها در محیط‌های مختلف و شیوع تقلیدهای اماس باید در اولویت قرار گیرد.

نشان دادن ضایعات معمول توسط MRI در مکان‌های آناتومیک مشخص، اکنون سنگ بنای تشخیص است. عصب بینایی اکنون می‌تواند به عنوان پنجمین ناحیه CNS برای تشخیص عمل کند و می‌تواند توسط OCT، VEP یا MRI ارزیابی شود. CVS و PRLs می‌توانند برای تشخیص بیماری اماس در موقعیت‌های خاص استفاده شوند تا خطر تشخیص اشتباه کاهش یابد. شاخص kFLC می‌تواند جایگزینی برای باندهای الیگوکلونال برای پشتیبانی از تشخیص بیماری اماس باشد. معیارهای مک‌دونالد ۲۰۲۴ یک رویکرد یکپارچه برای تشخیص بیماری اماس در بیمارانی که علائم عودکننده یا پیشرونده معمولی و سندرم ایزوله رادیولوژیکی را در طول عمر خود تجربه می‌کنند، ارائه می‌دهد. حرکت به سمت یک چارچوب بیولوژیکی یکپارچه از بیماری، سندرم ایزوله رادیولوژیکی و علائم را در غیاب یک سیر عودکننده یا پیشرونده معمولی می‌توان به عنوان بیماری اماس در موقعیت‌های خاص در نظر گرفت. توصیه‌های اضافی برای تشخیص بیماری اماس در افراد مسن و در افراد مبتلا به بیماری‌های همراه عروقی برای کاهش تشخیص اشتباه گنجانده شده است. جزئیات بیشتر در مورد اجرای معیارهای جدید را می‌توان در مقالات همراه که در مورد سیستم بینایی، MRI و CSF و سایر نشانگرهای زیستی مایعات بدن بحث

می‌کنند، یافت.۵۱،۵۴،۱۰۸ انتظار می‌رود معیارهای مک‌دونالد ۲۰۲۴ تشخیص بیماری اماس را تسهیل کند و در نتیجه پیامدهای بالینی افراد مبتلا به اماس را در سراسر جهان بهبود بخشد.

منابع:

۱.

https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-۴۴۲۲(۲۵)۰۰۲۷۰-۴/fulltext

تازه های مغز و اعصاب
www.tazeha.site

فرق و ارتباط ضایعات با حاشیه پارامغناطیس (PRL) و انهانسمنت با گادولینیوم (Gad enhancement) در ام آر آی بیماران مبتلا به ام اس (MS)

چکیده

پلاک‌های پارامغناطیسی (PRL) ضایعات مزمن و فعال در بیماری اماس هستند که با یک حاشیه مشخص پارامغناطیسی (سیگنال-پایین) در تکنیک‌های پیشرفته امآرآی مانند SWI، ۲T* و QSM شناسایی می‌شوند. این حاشیه ناشی از تجمع مداوم سلول‌های ایمنی فعال (میکروگلیا/ماکروفاژ) و ذخیره آهن در مرز ضایعه است که باعث التهاب پایدار و پیشروی آهسته به بافت سالم اطراف می‌شود. حضور PRLها به عنوان یک زیست‌نشانگر، با اشکال پیشرونده بیماری، ناتوانی تجمعی و آتروفی مغزی مرتبط است و نشان‌دهنده فرآیند التهابی «خاموش» و مداوم است.

در مقایسه، ضایعات بهبودیافته با گادولینیوم (Gad+) در امآرآی استاندارد، التهاب حاد و فعال با شکست سد خونی-مغزی را نشان می‌دهند که معمولاً گذرا (چند هفته) و با عودهای بالینی مرتبط است. این دو پدیده می‌توانند به طور مستقل رخ دهند یا با هم همپوشانی داشته باشند؛ گاهی یک PRL ممکن است در دوره‌ای از فعالیت حاد، به صورت یک حلقه بهبودیافته (Gad+) نیز ظاهر شود.

در عمل بالینی، این یافته‌ها مکمل یکدیگرند: ضایعات Gad+ برای ارزیابی فعالیت لحظه‌ای بیماری و پاسخ به درمان حیاتی هستند، در حالی که PRLها شاخصی برای پیش‌آگهی بلندمدت و شدت بیماری محسوب می‌شوند و توضیح می‌دهند چرا آسیب عصبی ممکن است حتی در غیاب حملات حاد جدید نیز ادامه یابد.

کلمات کلیدی : پلاک پارامغناطیسی (PRL)، ضایعه مزمن-فعال، گادولینیوم اِنهانس (Gad+)، بیماری پیشرونده اماس،

مجله تازه های مغز و اعصاب ایران ـ ویژه نامه مجله تازه های تندرستی ـ شماره ۳۴/۲ ـ آذر ۱۴۰۴

مقدمه

پلاک‌های پارامغناطیسی (- Paramagnetic Rim Lesions PRLs) یا پلاک‌های حاشیه‌ای (Rim Lesions)، ضایعات یا پلاک‌های خاصی در مغز بیماران مبتلا به MS هستند که در تصویربرداری ام‌آرآی (MRI) با تکنیک‌های خاصی دیده می‌شوند.

مشخصه اصلی این پلاک‌ها این است که یک حاشیه یا لبه مشخص در اطراف خود دارند که در تصاویر حساس‌شده (مانند SWI یا ۲T) به صورت یک هاله تاریک یا "حاشیه سیگنال-پایین" دیده می‌شود. این حاشیه نشان‌دهنده وجود التهاب مداوم و فعال در مرز پلاک است.

ویژگی‌های کلیدی پلاک‌های پارامغناطیسی

۱. حاشیه پارامغناطیسی (Paramagnetic Rim):

- پارامغناطیس به موادی گفته می‌شود که وقتی در میدان مغناطیسی قرار می‌گیرند، به طور ضعیفی جذب میدان می‌شوند.
- اعتقاد بر این است که این حاشیه ناشی از تجمع ماکروفاژها/میکروگلیاهای فعال و محتوای بالای آهن در این سلول‌های ایمنی است. این سلول‌ها در حاشیه پلاک جمع شده و به طور مداوم در حال حمله به بافت سالم اطراف هستند.

۲. پایداری و مزمن شدن (Chronic Active Lesions):

- این پلاک‌ها به عنوان "ضایعات مزمن-فعال" شناخته می‌شوند. یعنی:
  - مرکز پلاک: معمولاً غیرفعال و متشکل از گلیوز (زخم) است.
  - حاشیه پلاک: همچنان فعال و التهابی است و به آرامی به بافت سالم اطراف پیشروی می‌کند.
  - برخلاف ضایعات حاد که پس از مدتی کاملاً فروکش می‌کنند، این پلاک‌ها برای سال‌ها یا حتی دهه‌ها فعال می‌مانند.

۳. قابل مشاهده با تکنیک‌های پیشرفته ام‌آرآی:

- این حاشیه معمولاً در تصاویر استاندارد ام‌آرآی (مانند ۲T یا FLAIR) به خوبی دیده نمی‌شود.
- برای تشخیص آن‌ها از تکنیک‌های حساس به حضور آهن استفاده می‌شود، از جمله:
  - تصویربرداری حساسیت-وزن‌شده (SWI)
  - gradient-echo۲T
  - تصویربرداری Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)

اهمیت بالینی و ارتباط با بیماری

وجود پلاک‌های پارامغناطیسی چندین پیام مهم دارد:

۱. شاخصی برای بیماری پیشرونده: مطالعات متعدد نشان داده‌اند که وجود تعداد بیشتر از این پلاک‌ها با موارد شدیدتر و پیشرونده‌تر MS مرتبط است. بیمارانی که PRL بیشتری دارند، معمولاً:

- ناتوانی بیشتری accumulate (جمع می‌کنند).
- سریع‌تر به مرحله پیشرونده ثانویه (SPMS) وارد می‌شوند.
- آتروفی (تحلیل) مغزی بیشتری را تجربه می‌کنند.

۲. کانون التهاب مداوم: این پلاک‌ها به عنوان "کوره‌های زیرخاکستری" (smoldering fires) در مغز عمل می‌کنند که حتی در مواقعی که بیماری به ظاهر خاموش است، به ایجاد آسیب عصبی ادامه می‌دهند. این موضوع توضیح می‌دهد که چرا برخی بیماران با وجود نداشتن حمله حاد جدید، به تدریج بدتر می‌شوند (پیشرفت مستقل از relapse).

۳. پتانسیل برای استفاده به عنوان "زیست‌نشانگر" (Biomarker):

- از آنجایی که این پلاک‌ها به راحتی (با تکنیک‌های مناسب) قابل شمارش و پیگیری هستند، می‌توانند به عنوان یک نشانگر عینی برای پیش‌بینی سیر بیماری و ارزیابی پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرند.
- ممکن است در آینده، داروهایی که مستقیماً بر روی این التهاب مزمن هدفگیری می‌کنند، توسعه یابند و حضور PRL می‌تواند بیمارانی را که بیشترین سود را از این داروها می‌برند، شناسایی کند.

مکانیسم تشکیل:

چرا این حاشیه پارامغناطیسی تشکیل می‌شود؟

این سوال کلیدی است. تئوری غالب این است که این حاشیه، نشان‌گر یک واکنش التهابی ناکام و مزمن است که نمی‌تواند خود را حل کند.

محیط میکروگلیایی احاطه‌کننده:

(Perilesional Microglial Environment):

در یک ضایعه MS حاد معمولی، ماکروفاژها/میکروگلیاها (سلول‌های ایمنی مغز) به منطقه حمله می‌کنند، ضایعه را پاکسازی می‌کنند و سپس یا می‌میرند یا غیرفعال می‌شوند.

در PRL ها، به نظر می‌رسد این سلول‌های ایمنی در حاشیه پلاک "به دام افتاده" و در یک حالت "فعال شده‌ی مداوم" قرار گرفته‌اند. آن‌ها نمی‌میرند و برنمی‌گردند، بلکه به طور دائم سیگنال‌های التهابی تولید می‌کنند.

تجمع آهن (Iron Accumulation):

این سلول‌های ایمنی فعال شده، مقادیر زیادی آهن را از محیط اطراف جذب و ذخیره می‌کنند. آهن برای بسیاری از فرآیندهای التهابی و متابولیک ضروری است.

خود آهن نیز می‌تواند از طریق تولید رادیکال‌های آزاد، باعث استرس اکسیداتیو بیشتر و آسیب به میلین و آکسون‌ها شود. این یک چرخه معیوب ایجاد می‌کند:

التهاب -> تجمع آهن -> آسیب بیشتر -> التهاب بیشتر.

نقش ناکافی ترمیم میلین (Insufficient Remyelination):

در مرکز این ضایعات، ترمیم میلین (ریمیلینه شدن) بسیار کم یا وجود ندارد. حاشیه فعال به طور مداوم به بافت سالم مجاور حمله می‌کند و هر گونه تلاش سلول‌های الیگودندروسیت (سلول‌های سازنده میلین) برای ترمیم را خنثی می‌سازد.

انواع ضایعات MS از نظر فعالیت: یک مقایسه

نوع ضایعه	وضعیت التهاب	ظاهر در MRI با کنتراست گادولینیوم	سرنوشت
ضایعه حاد (فعال)	التهاب شدید و حاد، نفوذ سلول‌های ایمنی	مرکز ضایعه روشن می‌شود (Enhancing)	معمولاً پس از چند هفته فروکش می‌کند و به یک ضایعه غیرفعال تبدیل می‌شود.
ضایعه مزمن غیرفعال	التهاب متوقف شده. فقط بافت اسکار (گلیوز) باقی مانده.	هیچ enhancement ی ندارد.	پایدار می‌ماند اما گسترش نمی‌یابد.
ضایعه مزمن-فعال (PRL)	مرکز: غیرفعال. حاشیه: التهاب مداوم.	مرکز ضایعه enhancement ندارد، اما حاشیه آن ممکن است به صورت یک حلقه نازک enhance کند (که همیشه دیده نمی‌شود).	حاشیه آن به آرامی و مداوم به بیرون گسترش می‌یابد و باعث بزرگ شدن تدریجی پلاک می‌شود.

مفاهیم بالینی پیشرفته

ارتباط با اشکال پیشرونده بیماری:

ارتباط با اشکال پیشرونده بیماری:

PRL ها به شدت با اشکال پیشرونده ثانویه (SPMS) و پیشرونده اولیه (PPMS) مرتبط هستند.

این توضیح می‌دهد که چرا در این اشکال، آسیب عصبی حتی در نبود حملات حاد جدید ادامه می‌یابد. این پلاک‌ها "موتور محرک" پیشرفت بیماری هستند.

آتروفی مغزی (Brain Atrophy):

التهاب مداوم و سمیت ناشی از آهن در اطراف این پلاک‌ها نه تنها به میلین، بلکه به آکسون‌ها و نورون‌ها نیز آسیب می‌زند و منجر به از دست دادن دائمی بافت مغز (آتروفی) می‌شود.

پاسخ به درمان:

یک سوال مهم این است که آیا درمان‌های فعلی MS بر روی این پلاک‌ها تأثیر دارند یا خیر.

برخی مطالعات نشان می‌دهند که داروهای قوی‌تر ضد-التهاب (مانند Ocrelizumab، Rituximab) ممکن است تا حدی بتوانند این حاشیه التهابی را مهار کنند، اما به طور کامل آن را از بین نمی‌برند.

این پلاک‌ها ممکن است هدف درمان‌های آینده باشند که مستقیماً بر روی "خاموش کردن" میکروگلیای فعال یا دفع آهن از بافت مغز متمرکز هستند.

تفاوت بین PRL و Gadolinium Enhancement

تفاوت بین PRLها (ضایعات پارامغناطیسی) و ضایعات گادولینیوم-اِنهانس (Gadolinium-Enhancing Lesions) از جنبه‌های کلیدی در درک پاتولوژی MS است.

بطور خلاصه می‌توان گفت:

ضایعات گادولینیوم-اِنهانس: التهاب حاد و فعال را نشان می‌دهند. مانند یک "آتش‌سوزی آشکار" هستند که ناگهان شعله ور می‌شود و پس از چند هفته خاموش می‌شود.

پلاک‌های پارامغناطیسی (PRL): التهاب مزمن و خاموش را نشان می‌دهند. مانند یک "کوره زیرخاکستری" هستند که برای ماه‌ها یا سال‌ها به آرامی می‌سوزد و آسیب دائمی ایجاد می‌کند.

این دو پدیده، دو جنبه متفاوت اما گاهی هم‌پوشان از فعالیت بیماری را نشان می‌دهند. در جدول زیر به طور خلاصه مقایسه شده‌اند:

ویژگی	ضایعات گادولینیوم–اِنهانس (+Gad)	پلاک‌های پارامغناطیسی (PRL)
مکانیسم آسیب	شکستن سد خونی-مغزی (BBB)	تجمع میکروگلیا/ماکروفاژهای پر از آهن در حاشیه ضایعه
نوع التهاب	التهاب حاد و برون‌ریز	التهاب مزمن و مداوم
ماهیت زمانی	موقت و زودگذر (۲ تا ۸ هفته)	پایدار و مداوم (ماه‌ها یا سال‌ها)
ظاهر در ام‌آرآی	ناحیه روشن در تصاویر T۱ با تزریق گادولینیوم	حاشیه تاریک در تصاویر SWI یا T۲*
اهمیت بالینی	نشان‌دهنده فعالیت جدید بیماری و ارتباط نزدیک با عودهای بالینی	نشان‌دهنده فرآیند پیشرونده خاموش و مرتبط با ناتوانی بلندمدت
ارتباط با عود بیماری	ارتباط قوی دارد	ارتباط ضعیف‌تر؛ بیشتر با پیشرفت مستقل از عود مرتبط است
تکنیک تصویربرداری	ام‌آرآی استاندارد با تزریق کنتراست	ام‌آرآی پیشرفته (SWI, T۲*, QSM)

ارتباط بین PRL و Gadolinium Enhancement

این دو پدیده می‌توانند سه رابطه مختلف با هم داشته باشند:

۱. مستقل از هم (شایع‌ترین حالت)

•یک ضایعه Gad+ جدید می‌تواند در مکانی کاملاً جدید از مغز ظاهر شود.

•یک PRL قدیمی می‌تواند در منطقه دیگری به آرامی در حال گسترش باشد، بدون اینکه اِنهانس شود.

•این حالت نشان می‌دهد که دو مسیر التهابی تقریباً مستقل در MS در جریان هستند.

۲. هم‌پوشانی (حالت مهم و پیچیده)

گاهی یک PRL می‌تواند دوره‌هایی از فعالیت التهابی حاد را تجربه کند. در این حالت:

در تصاویر SWI: حاشیه تاریک پارامغناطیسی دیده می‌شود.

در تصاویر ۱T با کنتراست: یک "حلقه اِنهانس کننده" درست در همان حاشیه ضایعه دیده می‌شود.

این پدیده نشان می‌دهد التهاب در حاشیه ضایعه آنقدر شدید شده که باعث شکسته شدن سد خونی-مغزی نیز شده است.

۳. توالی زمانی (تبدیل شدن)

یک ضایعه Gad+ حاد اگر به طور کامل بهبود نیابد، می‌تواند به یک PRL مزمن-فعال تبدیل شود. این توالی، سیر "حاد به مزمن" بیماری را نشان می‌دهد.

جمع‌بندی نهایی و نقش آن در مدیریت بیمار

ضایعات گادولینیوم-اِنهانس: شاخصی برای اثبات فعالیت بیماری در لحظه هستند. برای تأیید تشخیص، تصمیم‌گیری درمانی و ارزیابی پاسخ اولیه به درمان حیاتی هستند.

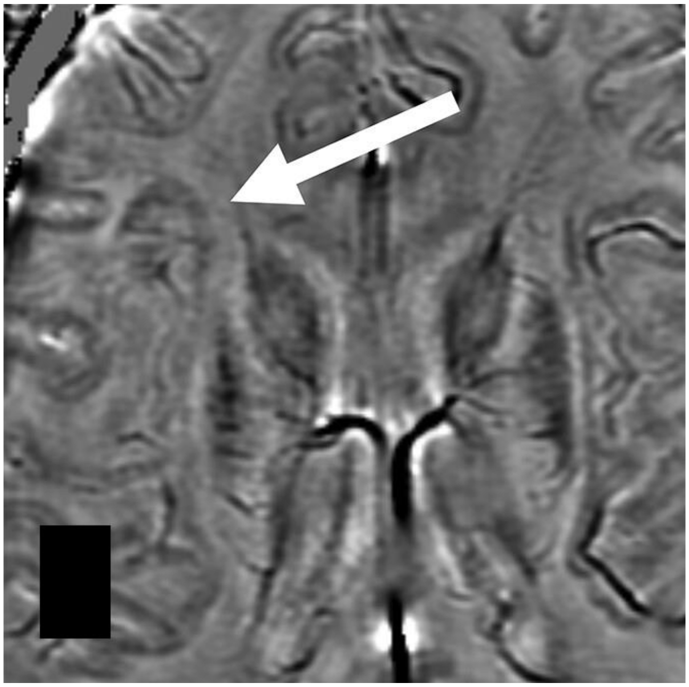
پلاک‌های پارامغناطیسی (PRL): شاخصی برای پیش‌آگهی بلندمدت و شدت بیماری هستند. وجود آن‌ها توضیح می‌دهد چرا آسیب عصبی حتی در صورت کنترل عودهای حاد ادامه می‌یابد.

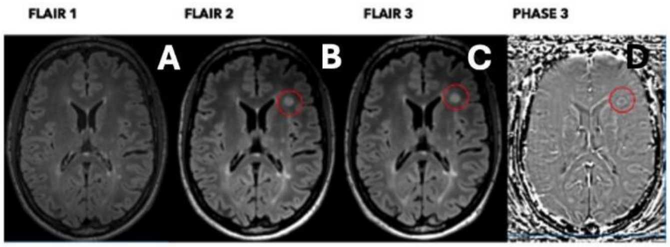
در عمل بالینی مدرن، این دو یافته مکمل یکدیگر هستند:

پزشک با دیدن ضایعات Gad+ جدید، در مورد عدم کفایت درمان فعلی تصمیم می‌گیرد.

پزشک با مشاهده تعداد زیاد PRL، حتی در نبود ضایعات اِنهانس، پیش‌آگهی بدتری برای بیمار در نظر گرفته و درمان قوی‌تری را برای کنترل التهاب مزمن آغاز می‌کند.

این درک دووجهی به پزشکان امکان می‌دهد هم "آتش‌سوزی‌های حاد" و هم "کوره‌های خاموش مزمن" بیماری را به طور همزمان هدفگیری کنند.





منابع:

PubMed: (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26236110/

تازه های مغز و اعصاب
www.tazeha.site

مروری کامل بر انسفالیت NMDAR

چکیده

انسفالیت ضد گیرنده‌ی N-متیل-D-آسپارتات (ضد NMDAR) یکی از شایع‌ترین انواع انسفالیت لیمبیک با واسطه‌ی ایمنی است که با تولید آنتی‌بادی‌های IgG علیه زیرواحد NR۱ گیرنده‌های گلوتامات در سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. این بیماری اغلب با تظاهرات عصبی-روانی پیچیده و حادی بروز می‌کند که می‌تواند طیف وسیعی از اختلالات روان‌پزشکی و عصبی (مانند روان‌پریشی، تشنج، اختلالات حرکتی و بی‌ثباتی دستگاه عصبی خودمختار) را تقلید کند و تشخیص افتراقی را دشوار سازد.

تشخیص بر اساس علائم بالینی، شناسایی آنتی‌بادی ضد NMDAR در مایع مغزی-نخاعی یا سرم، و بررسی‌های پاراکلینیکی مانند MRI مغز و EEG صورت می‌گیرد. درمان به‌صورت فوری با ترکیبی از درمان‌های خط اول ایمونوتراپی (کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین داخل وریدی و پلاسمافرز) و در صورت لزوم، برداشتن تومور آغاز می‌شود.

علیرغم شدت بیماری، تشخیص و درمان زودهنگام می‌تواند به بهبودی قابل توجهی منجر شود، اگرچه روند بهبودی ممکن است کند و طولانی باشد و برخی بیماران با نقائص شناختی یا عود مواجه شوند. رویکرد مؤثر به این بیماری مستلزم همکاری تیم چندرشته‌ای متشکل از متخصصان مغز و اعصاب، روان‌پزشکان، پرستاران، داروسازان و مددکاران اجتماعی برای ارائه‌ی مراقبت جامع و پیگیری بلندمدت است.

کلمات کلیدی : انسفالیت ضد NMDAR، آنتی‌بادی‌های خودایمنی، علائم نورولوژی-روانی، ایمونوتراپی، تشخیص زودهنگام، تراتوم تخمدان، پاتوفیزیولوژی، مایع مغزی-نخاعی (CSF)، الکتروانسفالوگرام (EEG)، روان‌پریشی، اختلالات حرکتی، سیستم عصبی خودمختار، پروتکل درمانی، پیش‌آگهی، عود بیماری، تیم مراقبت چندرشته‌ای

مجله تازه های مغز و اعصاب ایران ـ ویژه نامه مجله تازه های تندرستی ـ شماره ۳۴/۲ ـ آذر ۱۴۰۴

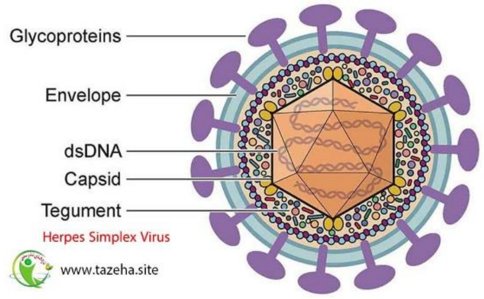
مقدمه

انسفالیت ضد NMDAR یک انسفالیت خودایمنی نسبتاً شایع است که با ویژگی‌های عصبی-روانی پیچیده و وجود آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین G (IgG) علیه زیر واحد ۱NR گیرنده‌های NMDA در سیستم عصبی مرکزی (CNS) مشخص می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها در سرم یا مایع مغزی-نخاعی (CSF) قابل شناسایی هستند. این بیماری شناخته‌شده‌ترین و احتمالاً رایج‌ترین نوع انسفالیت لیمبیک با واسطه ایمنی است.

علائم عصبی-روانی حاد یا تحت حاد شایع‌ترین علائم بروز آن هستند. تشخیص زودهنگام و درمان سریع ایمونوتراپی می‌تواند برای نتیجه مفید باشد. این فعالیت، ارزیابی و مدیریت انسفالیت ضد NMDAR را بررسی می‌کند و نقش تیم مراقبت‌های بهداشتی را در بهبود مراقبت از بیماران مبتلا به این بیماری برجسته می‌کند.

سبب‌شناسی:

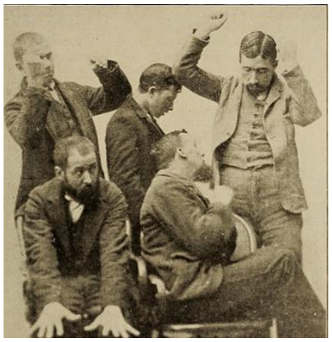
این نوع انسفالیت خودایمنی به دلیل تشکیل و اتصال IgG، به ویژه ۱IgG و ۳G، به زیر واحد گیرنده NR) ۱NMDA) و متعاقباً درونی شدن گیرنده‌های NMDA (گلوتامات)، کاهش هجوم کلسیم به نورون‌ها و کاهش جریان‌های سیناپسی وابسته به گیرنده ایجاد می‌شود. در برخی از بیماران، تولید آنتی‌بادی توسط تراتوم تخمدانی مرتبط و به ندرت سایر تومورها آغاز می‌شود.



انسفالیت ویروسی، به ویژه انسفالیت ویروس هرپس سیمپلکس، می‌تواند با تولید آنتی‌بادی NMDAR در طول سه هفته بعدی و متعاقباً با ایجاد انسفالیت خودایمنی مرتبط باشد. در بیشتر موارد، علت دقیق تولید آنتی‌بادی ناشناخته است، با این حال، صرف نظر از منشأ، پاتوژنز منجر به تولید بیش از حد آنتی‌بادی‌های خودایمنی توسط سلول‌های پلاسمای داخل نخاعی می‌شود.

علائم و نشانه‌ها

قبل از ایجاد مجموعه علائمی که مختص انسفالیت گیرنده ضد NMDA است، افراد ممکن است علائم پیش درآمد، از جمله سردرد ، بیماری شبیه آنفولانزا یا علائمی مشابه عفونت دستگاه تنفسی فوقانی را تجربه کنند. این علائم ممکن است هفته‌ها یا ماه‌ها قبل از شروع بیماری وجود داشته باشند. فراتر از علائم پیش درآمد ، بیماری با سرعت‌های مختلفی پیشرفت می‌کند و بیماران ممکن است با علائم عصبی متنوعی مراجعه کنند. در مرحله اولیه بیماری، علائم بین کودکان و بزرگسالان کمی متفاوت است. با این حال، تغییرات رفتاری، اولین علامت رایج در هر دو گروه است.



علائم معمولاً ماهیت روانی دارند که ممکن است تشخیص افتراقی را مختل کند. در بسیاری از موارد، این امر منجر به عدم تشخیص بیماری می‌شود. با پیشرفت بیماری، علائم از نظر پزشکی اورژانسی می‌شوند و اغلب شامل اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار، کاهش تهویه، آتاکسی مخچه‌ای، از دست دادن حس در یک طرف بدن، از دست دادن هوشیاری یا کاتاتونی می‌شوند. در طول این مرحله حاد، اکثر بیماران برای تثبیت تنفس، ضربان قلب و فشار خون نیاز به درمان در بخش مراقبت‌های ویژه دارند.

علائم روانپزشکی

علائم روانی انسفالیت ضد **NMDAR** متنوع است و می‌تواند طیف وسیعی از اختلالات روانی را تقلید کند. این علائم معمولاً در اوایل دوره بیماری بروز می‌کنند و می‌توانند شامل موارد زیر باشند:

اضطراب : ترس یا نگرانی شدید و غیرمنطقی.

پارانویا : هذیان‌های آزار و اذیت، مانند اعتقاد به اینکه دیگران علیه بیمار توطئه می‌کنند.

توهمات : توهمات شنیداری و دیداری که در آن بیماران صداهایی می‌شنوند یا چیزهایی می‌بینند که وجود ندارند.

آشفتگی و پرخاشگری : بی‌قراری، تحریک‌پذیری یا رفتار خشونت‌آمیز بدون هیچ دلیل تحریک‌آمیزی.

کاتاتونی : کاهش قابل توجه در حرکت و پاسخگویی، که گاهی با دوره‌های بیش‌فعالی متناوب می‌شود.

تغییرات رفتاری

علائم عصبی

علائم عصبی اغلب به دنبال تظاهرات روانپزشکی یا همراه با آنها رخ می‌دهند و می‌توانند شامل موارد زیر باشند:

تشنج : از تشنج‌های کانونی تا تشنج‌های عمومی متغیر است.

اختلالات حرکتی : حرکات غیرارادی مانند دیسکینزی دهانی-صورتی، کره و دیستونی.

نقص حافظه : از دست دادن حافظه کوتاه مدت و مشکل در تشکیل خاطرات جدید.

اختلالات گفتاری : آفازی، لالی و پژواک‌گویی.

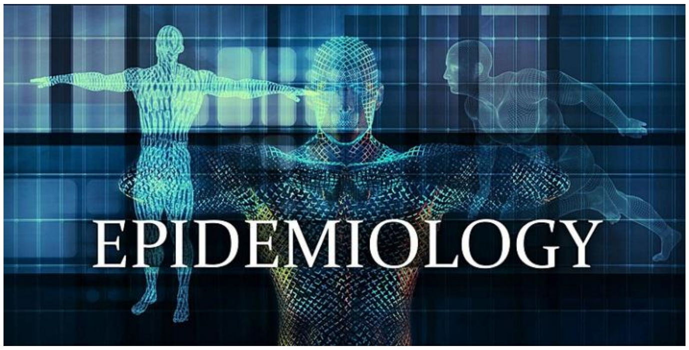
اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار : ضربان قلب نامنظم، نوسانات فشار خون، مشکلات تنظیم دما و هیپوونتیلاسیون.

تغییر هوشیاری : نوسانات هوشیاری، از گیجی تا کما.

اختلالات خواب

اپیدمیولوژی

تعداد تخمینی موارد ابتلا به این بیماری ۱.۵ مورد در هر میلیون نفر در سال است. طبق پروژه انسفالیت کالیفرنیا، این بیماری در بیماران زیر ۳۰ سال شیوع بالاتری نسبت به سایر بیماری‌های ویروسی دارد. بزرگترین مجموعه موارد تا سال ۲۰۱۳، تعداد ۵۷۷ نفر را مبتلا به انسفالیت گیرنده ضد **NMDA** مشخص کرد. داده‌ها محدود بودند، اما بهترین تقریب را از توزیع بیماری ارائه می‌دهند. این مطالعه نشان داد که زنان ۸۱٪ موارد را تشکیل می‌دهند.



شروع بیماری بیشتر به سمت کودکان متمایل است و میانگین سن تشخیص ۲۱ سال است. بیش از یک سوم موارد، کودکان بودند، در حالی که تنها ۵٪ موارد، بیماران بالای ۴۵ سال بودند. همین بررسی نشان داد که ۳۹۴ نفر از ۵۰۱ بیمار (۷۹٪) تا ۲۴ ماهگی نتیجه خوبی داشتند. ۳۰ نفر (۶٪) فوت کردند و بقیه دچار نقص خفیف تا شدید شدند. این مطالعه اشاره کرد که از ۳۸٪ موارد مبتلا به تومور، ۹۴٪ از آنها مبتلا به تراتوم تخمدان بودند. در این زیرمجموعه، زنان آفریقایی و آسیایی بیشتر احتمال داشت که تومور داشته باشند، اما این موضوع به شیوع بیماری در آن گروه‌های نژادی مربوط نبود.

پاتوفیزیولوژی

انسفالیت خودایمنی در گذشته بسته به اینکه آیا آنتی‌بادی‌های مرتبط با تومور قابل شناسایی وجود دارد یا خیر، به عنوان پارانئوپلاستیک یا غیرپارانئوپلاستیک طبقه‌بندی می‌شد. این آنتی‌بادی‌های پارانئوپلاستیک شامل آنتی‌بادی هسته‌ای ضد نورونی نوع ۱ (آنتی-Hu)، آنتی-Ri یا Yo و غیره بودند. با درک بهتر از پاتوفیزیولوژی انواع مختلف انسفالیت خودایمنی، روش طبقه‌بندی ظریف‌تر، مبتنی بر پاتوفیزیولوژی است.

طبقه‌بندی مدرن امروزی، طبقه‌بندی انسفالیت ایمنی بر اساس اهداف آنتی‌بادی‌ها است. انسفالیت پارانئوپلاستیک کلاسیک، همانطور که در بالا ذکر شد، از طریق مکانیسم غالب با واسطه سلول T با سلول‌های T سیتوتوکسیک که در نمونه‌های پاتولوژیک نشان داده شده‌اند، واسطه‌گری می‌شود. این پاسخ‌های ایمنی نتیجه تقلید مولکولی بین آنتی‌ژن بافت عصبی و آنتی‌ژن‌های تومور هستند. خود آنتی‌بادی‌ها بیماری‌زا نیستند.

این آنتی‌بادی‌ها فعالیت خود را به سمت اجزای درون سلولی هدایت می‌کنند. دسته دیگر انسفالیت خودایمنی شامل آنتی‌بادی‌هایی است که علیه آنتی‌ژن‌های سیناپسی یا سطح سلولی مانند انسفالیت‌های واسطه‌شده با آنتی‌بادی ضد NMDAR، ضد GAD و ضد VGKC عمل می‌کنند. این‌ها انسفالیت خودایمنی با آنتی‌بادی واقعی یا سلول B با آنتی‌بادی‌های بیماری‌زای واقعی هستند. انسفالیت ایمنی آنتی‌بادی ضد NMDAR یک انسفالیت خودایمنی با واسطه سلول B با یک آنتی‌بادی بیماری‌زای واقعی است که می‌تواند با تعویض پلاسما حذف شود و در نتیجه آسیب‌شناسی زمینه‌ای بهبود یابد.

تاریخچه و وضعیت فیزیکی

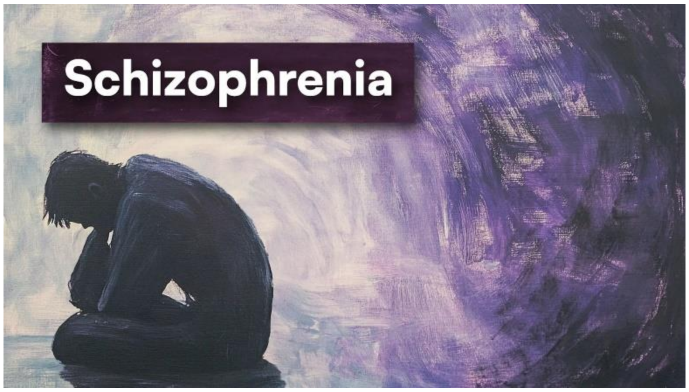
بروز انسفالیت ضد NMDAR به پنج مرحله مجزا طبقه‌بندی شده است:

مرحله مقدماتی، مرحله روان‌پریشی، مرحله عدم پاسخ، مرحله بیش‌فعالی و مرحله بهبودی.

این بیماری با یک حالت پیش‌درآمد (پرودرومال) شبیه عفونت‌های ویروسی رایج شروع می‌شود. اما در عرض چند هفته تا چند ماه (کمتر از ۳ ماه)، ویژگی‌های پیچیده عصبی-

روانی به سرعت در طول مرحله روان‌پریشی ظاهر می‌شوند. ویژگی‌های بالینی ممکن است بین کودکان و بزرگسالان متفاوت باشد. بزرگسالان معمولاً با علائم روانی در مقایسه با اختلالات حرکتی یا تشنج به عنوان شایع‌ترین تظاهر در کودکان، تظاهر می‌کنند.

علائم رفتاری حاد یا تحت حاد، شایع‌ترین ویژگی‌های تظاهر در بیماران بزرگسال هستند. اگرچه هیچ فنوتیپ روانی خاصی وجود ندارد، علائم روانی مثبت و منفی متغیر مانند توهم بینایی یا شنوایی، دوره‌های حاد اسکیزوافکتیو، افسردگی، شیدایی و اختلالات اعتیادآور یا خوردن می‌توانند به سرعت در عرض چند روز تا چند هفته در این بیماران بدون تشخیص روانپزشکی قبلی ظاهر شوند.



شروع بیماری برخلاف پیشرفت آهسته‌ای که در بیماری‌های روانی اولیه مشاهده می‌شود، نسبتاً سریع است. بسیاری از بیماران به دلیل تظاهرات شدید در بخش بستری روانپزشکی بستری می‌شوند و هفته‌ها را برای مدیریت علائم صرف می‌کنند. اگرچه چندین بیمار در شروع بیماری دارای ویژگی‌های عصبی همزمان هستند، برخی ممکن است در عرض چند هفته پس از تظاهر بیماری، علائم خود را نشان دهند.

نکته مهم این است که برخی از بیماران نسبت به داروهای نورولپتیک تحمل ندارند و پس از قرار گرفتن در معرض نورولپتیک‌ها، ممکن است دچار هیپرترمی، سفتی عضلات، یا کما شوند.

برخلاف علائم مثبت شایع‌تر در اسکیزوفرنی، بیماران مبتلا به انسفالیت ضد NMDAR هم علائم مثبت و هم علائم منفی دارند. علاوه بر طیف متنوعی از علائم عصبی-روانی - بی‌تفاوتی، اضطراب، نوسان در حس، رفتارهای عجیب و غریب، بیش‌فعالی جنسی، سرگردانی، آفازی، فراموشی، آپراکسی، اختلال در چرخه خواب و بیداری با بی‌خوابی شدید، هذیان - بسیاری از بیماران، به ویژه کودکان و بزرگسالان مرد، با تشنج، چه کانونی و چه عمومی، مراجعه می‌کنند.

تشنج‌ها می‌توانند در برابر داروهای ضد صرع (AED) مقاوم باشند و ممکن است به صرع پایدار یا حتی صرع پایدار مقاوم تبدیل شوند. مرحله روان‌پریشی به مرحله عدم پاسخ‌دهی تبدیل می‌شود که با لالی، کاهش فعالیت حرکتی و کاتاتونی مشخص می‌شود. پس از مرحله عدم پاسخ‌دهی، یک مرحله بیش‌جنبشی با بی‌ثباتی خودکار و اختلالات حرکتی برجسته آشکار می‌شود. در صورت وجود اختلال قابل توجه در سیستم عصبی خودکار - فشار خون و ضربان قلب ناپایدار، آریتمی‌های قلبی، بی‌ثباتی دما و هیپوونتیلاسیون مرکزی - برخی از بیماران نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و در برخی موارد، استفاده از تهویه مکانیکی و ضربان‌ساز قلبی دارند.

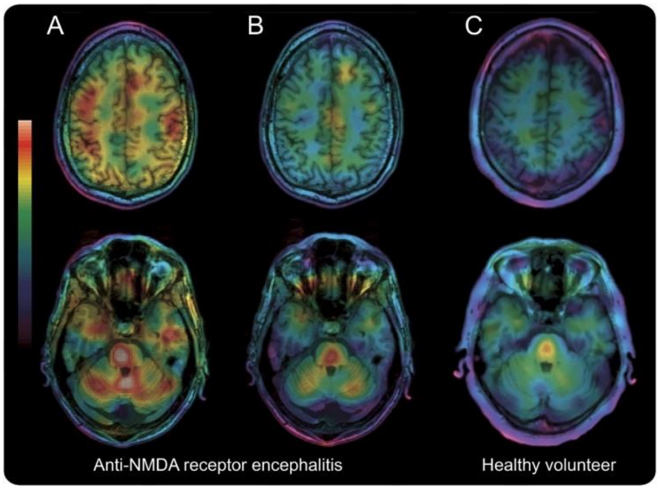
اختلال حرکتی کلاسیک در این مرحله، دیسکینزی دهانی-زبانی با لب‌مکیدن، بیرون‌زدگی زبان و حرکات فک است، اما طیف متنوعی از اختلالات حرکتی می‌تواند در این مرحله وجود داشته باشد، مانند اتوماتیسم، دیسکینزی، دیستونی و کره‌آتتوز، میوریتمی، بلفارواسپاسم، بحران چشمی و همی‌بالیسموس. با ایمونوتراپی کافی و مراقبت‌های حمایتی، بیماران ممکن است پس از ماه‌ها درمان وارد مرحله بهبودی

شوند. بازیابی عملکرد زبان و علائم رفتاری در پایان رخ می‌دهد.

به ندرت، بیماران مبتلا به انسفالیت ضد NMDAR دچار اختلالات دمیلینه کننده مانند اختلال طیف نورومیلیت اپتیکا - همزمان، قبل یا بعد از آنسفالیت - با تولید آنتی بادی اختصاصی بیماری (آکواپورین-۴ یا گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین) می‌شوند.

تشخیص و ارزیابی

اولین و مهمترین مورد، سطح بالای سوءظن بالینی است، به خصوص در بزرگسالان جوان که رفتار غیرطبیعی و همچنین بی‌ثباتی سیستم عصبی خودکار را نشان می‌دهند. معاینه بالینی ممکن است هذیان‌ها و توهمات را بیشتر آشکار کند که می‌تواند به تلاش‌های تشخیصی کمک کند.



بررسی اولیه معمولاً شامل معاینه بالینی، MRI مغز، EEG و پونکسیون کمری برای تجزیه و تحلیل CSF است . MRI مغز ممکن است ناهنجاری‌هایی را در لوب‌های گیجگاهی و پیشانی نشان دهد، اما در کمتر از نیمی از موارد این اتفاق می‌افتد. اسکن FDG-PET مغز ممکن است در مواردی که اسکن MRI طبیعی است، ناهنجاری‌هایی را نشان دهد. EEG تقریباً در ۹۰٪ موارد غیرطبیعی است و معمولاً فعالیت موج آهسته عمومی یا کانونی را نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل CSF اغلب تغییرات التهابی را با افزایش سطح گلبول‌های سفید خون، پروتئین کل و وجود باندهای الیگوکلونال نشان می‌دهد. آنتی‌بادی‌های گیرنده NMDA را می‌توان در سرم و یا CSF تشخیص داد. FDG-PET کل بدن معمولاً به عنوان بخشی از غربالگری تومور انجام می‌شود. سونوگرافی زنان یا MRI لگن ممکن است برای جستجوی تراتوم تخمدان در زنان انجام شود.

معیارهای تشخیصی برای آنسفالیت احتمالی و قطعی گیرنده ضد NMDA پیشنهاد شده‌اند تا تشخیص در مراحل اولیه بیماری را تسهیل کرده و به شروع درمان زودهنگام کمک کنند.

آزمایش‌های آزمایشگاهی معمول معمولاً غیر اختصاصی هستند. آنتی‌بادی‌های IgG ضد NMDAR که با روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم در سرم و مایع مغزی نخاعی شناسایی می‌شوند، برای این بیماری تشخیصی هستند. تیترهای آنتی‌بادی در مایع مغزی نخاعی بالاتر هستند و در برخی موارد، تشخیص پس از آزمایش CSF با گزارش‌های منفی همزمان سرم امکان‌پذیر است. CSF همچنین می‌تواند دارای هیپرسلولیته درجه پایین و باندهای الیگوکلونال باشد. MRI مغز می‌تواند طبیعی باشد، اما شدت سیگنال FLAIR۲T/ ماده سفید و خاکستری غیر اختصاصی می‌تواند وجود داشته باشد، که بیشتر در هیپوکامپ دیده می‌شود. مثبت بودن محدودیت انتشار و همچنین آتروفی مخچه، به عنوان تنها یافته رادیولوژیک برگشت‌ناپذیر با این آنسفالیت گزارش شده است.

یکی از یافته‌های خاص EEG بین تشنج‌ها، برس‌های شدید دلتا (انفجارهای فعالیت بتا که بر فعالیت‌های منتشر دلتا قرار گرفته‌اند) است - یافته‌ای که معمولاً در نوزادان نارس سالم

دیده می‌شود. سایر ناهنجاری‌های EEG – تتا و دلتای کند شده عمومی، تشنج‌های تحت بالینی، صرع پایدار غیر تشنجی – اغلب وجود دارند اما یافته‌های غیر اختصاصی انسفالوپاتی یا انسفالیت هستند. پس از تأیید تشخیص، باید ارزیابی جامعی برای تشخیص بدخیمی زمینه‌ای انجام شود. سی‌تی‌اسکن تمام بدن، MRI شکم و سونوگرافی ترانس واژینال معمولاً برای تشخیص تومورها استفاده می‌شوند. سونوگرافی ترانس واژینال به دلیل شیوع بالای تراتوم تخمدان زمینه‌ای، مهم‌ترین آزمایش برای زنان جوانی است که با این بیماری مراجعه می‌کنند. اگر این آزمایش‌ها چیزی را نشان ندهند، اسکن PET و لاپاراتومی اکتشافی گزینه‌های مناسبی هستند. در موارد غربالگری اولیه منفی، MRI پیگیری شکم و لگن باید هر شش ماه یکبار حداقل به مدت چهار سال تکرار شود.

تشخیص های افتراقی شامل

انسفالیت خودایمنی دیگر

اختلال روانی اولیه

انسفالیت ویروسی

سندرم نورولپتیک بدخیم

کاتاتونیا

انسفالومیلیت منتشر حاد

انسفالیت میتوکندریایی

ضایعات فضاگیر مغزی

قرار گرفتن در معرض مواد مخدر، سموم یا علائم ترک (withdrawal symptoms)

درمان / مدیریت

تشخیص و درمان زودهنگام می‌تواند برای نتیجه نهایی مفید باشد. در صورت وجود سوءظن معقول پس از جمع‌آوری نمونه‌های سرم و CSF برای تأیید انسفالیت خودایمنی، می‌توان درمان سریع را قبل از تشخیص نهایی آغاز کرد. درمان‌های سریع تعدیل‌کننده سیستم ایمنی/ سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با کورتیکواستروئیدها، تزریق ایمونوگلوبولین (IVIG) و پلاسمافرز (PLEX) درمان‌های خط اول هستند، و همچنین در صورت لزوم، برداشتن تومور با درمان‌های حمایتی قوی انجام می‌شود.

با این حال، اینکه کدام یک از این ایمونوتراپی‌ها باید ابتدا شروع شوند و آیا باید از ابتدا از درمان ترکیبی استفاده شود، به طور کنترل‌شده مورد بررسی قرار نگرفته است. علاوه بر این، برای درمان‌های متوالی، ترتیب بهینه درمان‌ها استاندارد نشده است. PLEX به دلیل توانایی‌اش در حذف سریع آنتی‌بادی‌های خودایمنی، در ابتدا بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است و مطالعات گذشته‌نگر اخیر نشان داده‌اند که درمان PLEX قبل از تجویز IVIG ممکن است نتایج را بهبود بخشد.

متأسفانه، تنها تقریباً نیمی از بیماران به درمان خط اول پاسخ می‌دهند. ریتوکسیماب، سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین، مایکوفنولات موفتیل به عنوان درمان خط دوم در صورت عدم بهبود بالینی پس از چهار هفته درمان با درمان خط اول استفاده شده‌اند. برخی از متخصصان استفاده از ریتوکسیماب را در اوایل روند بیماری به عنوان درمان خط اول توصیه کرده‌اند. برای بیماران مقاوم به درمان، بورتزومیب (مهارکننده پروتئازوم)، آلمتوزوماب (آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی علیه CD۵۲)، متوترکسات داخل نخاعی و توسیلیزوماب (آنتی‌بادی مونوکلونال علیه گیرنده اینترلوکین-۶) می‌توانند در تعداد کمی از بیماران با موفقیت عمل کنند.

مدیریت تشنج در مرحله حاد می‌تواند دشوار باشد و نیاز به داروهای ضد تشنج (AED) همراه با ایمونوتراپی دارد. با این حال، این بیماران به صرع مبتلا نمی‌شوند زیرا تشنج با بهبود انسفالیت بهبود می‌یابد. یک سری گذشته‌نگر گزارش داد که والپروات، لوتیراستام و کاربامازپین به طور مشابه مؤثر بوده‌اند، اما کاربامازپین با عوارض جانبی کمتری همراه بوده است. کاهش تدریجی داروهای ضد تشنج در طول پیگیری امکان‌پذیر است و اکثر آنها می‌توانند در عرض ۲ سال بدون عود تشنج قطع شوند.

داروهای ضد روان‌پریشی اغلب برای درمان علائم رفتاری استفاده می‌شوند، اما سندرم بدخیم نورولپتیک می‌تواند رخ دهد. بنزودیازپین‌ها و درمان الکتروشوک برای درمان کاتاتونی استفاده شده‌اند. کنترل حرکات غیرطبیعی مرتبط با این آنسفالیت چالش برانگیز است و نیاز به دوز بالای داروهای آرام‌بخش، سم بوتولینوم یا تترابنازین دارد. مدیریت ICU در طول مرحله شدید بیماری به دلایل مختلف ضروری است: محافظت از راه هوایی، شناخت تغییر یافته، دیسکینزی، تشنج، رفتار غیرطبیعی، بی‌ثباتی دما، تغییرپذیری ضربان قلب و آریتمی.

انسفالیت هرپس سیمپلکس شایع‌ترین انسفالیت پراکنده است. هر بیماری که با ویژگی‌های بالینی انسفالیت حاد مراجعه می‌کند، باید تا زمان مشخص شدن نتایج PCR HSV، به صورت تجربی با آسیکلوویر وریدی درمان شود. بسته به نتیجه آزمایش PCR، مصرف آسیکلوویر ادامه یا قطع خواهد شد. ضروری است که این واقعیت را در نظر داشته باشیم که عود زودهنگام انسفالیت HSV در عرض ۲ تا ۳ هفته پس از انسفالیت، اغلب به دلیل انسفالیت ضد NMDAR است که توسط انسفالیت ویروسی ایجاد می‌شود. منطقی و قابل درک است که HSV یک ویروس نوروتروپیک با درگیری غالب ماده خاکستری لیمبیک است که غلظت بالایی از گیرنده‌های NMDA دارد. عفونت ویروسی ممکن است منجر به احتمال بیشتر آزادسازی گیرنده و تشکیل آنتی‌بادی متعاقب آن و انسفالیت ایمنی ثانویه شود.

پیش‌آگهی

برخی عوامل پیش‌بینی‌کننده مستقل برای پیامدهای بدتر وجود دارد: نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، تأخیر در درمان بیش از چهار هفته، عدم بهبودی پس از چهار هفته درمان، MRI غیرطبیعی مغز و گلبول‌های سفید خون بیش از ۲۰ سلول در هر میکرولیتر. به همه این متغیرها می‌توان هر کدام یک امتیاز داد تا یک امتیاز عملکردی تشکیل شود. امتیاز بالاتر با وضعیت عملکردی ضعیف در یک سال از شروع بیماری مرتبط است، اما این نباید برای هدایت درمان یا تعیین پیش‌آگهی نهایی استفاده شود، زیرا یک سوم از بیمارانی که در یک سال وضعیت عملکردی ضعیفی دارند، ممکن است در دو سال بهبود یابند.

روند بهبودی از انسفالیت ضد NMDAR بسته به نوع و شدت آن می‌تواند ماه‌ها طول بکشد. علائم ممکن است به ترتیب معکوس دوباره ظاهر شوند: بیمار ممکن است دوباره دچار روان‌پریشی شود و بسیاری از افراد به اشتباه باور کنند که بیمار بهبود نمی‌یابد. با ادامه روند بهبودی، روان‌پریشی محو می‌شود. در نهایت، رفتار اجتماعی و عملکردهای اجرایی فرد شروع به بهبود می‌کند. در بیماران مبتلا به آنسفالیت ضد NMDA هرپس ویروسی، روند بهبودی معمولاً به دلیل ضایعات گسترده ناشی از نکروز ناشی از ویروس در بافت مغز، با پیامدهای بلندمدت ضعیف‌تری همراه است.

عوارض

در مجموع، ۲۰٪ از بیماران دچار نقص کانونی می‌شوند یا در اثر انسفالیت ضد NMDAR می‌میرند. تقریباً ۱۰٪ از بیماران ممکن است ظرف دو سال از مراجعه اولیه عود کنند، اما معمولاً با شدت کمتر. نقص‌های طولانی‌مدت که بیشتر گزارش می‌شوند شامل توجه، حافظه و عملکردهای اجرایی (executive functions) است.

بازدارندگی و آموزش بیمار

بیماران مشکوک به انسفالیت ضد NMDAR باید تحت پونکسیون کمری (lumbar puncture) و آزمایش آنتی‌بادی روی CSF قرار گیرند. شروع ایمونوتراپی نباید تا زمان انتظار برای نتایج آنتی‌بادی به تأخیر بیفتد.

بهبود نتایج تیم مراقبت‌های بهداشتی

تشخیص و مدیریت انسفالیت خودایمنی بسیار پیچیده است و بهتر است با یک تیم بین‌رشته‌ای انجام شود. تشخیص معمولاً نیاز به مشاوره با یک متخصص مغز و اعصاب دارد.

رویکرد درمانی ایمونوتراپی، شروع سریع درمان خط اول (کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی یا تعویض پلاسما) و در صورت نیاز، تشدید درمان به درمان‌های خط دوم (ریتوکسیماب، سیکلوفسفامید) است. از آنجا که برخی از بیماران دارای ویژگی‌های عصبی-روانی هستند، یک پرستار سلامت روان باید در مراقبت مشارکت داشته باشد. داروساز باید بیمار و مراقبان را در مورد داروها، عوارض جانبی و مزایای بالقوه آنها، و همچنین تطبیق دارو و تأیید دوز، آموزش دهد. تیم پرستاری پیگیری را انجام می‌دهد، به سوالات بیمار پاسخ می‌دهد و اثربخشی درمانی و همچنین عوارض جانبی را رصد می‌کند و هرگونه مشکلی را به پزشک معالج گزارش می‌دهد.

نکته قابل توجه آنکه، بهبودی کند است و از این رو باید مددکاری اجتماعی درگیر شود تا اطمینان حاصل شود که بیمار از خدمات پشتیبانی کافی برخوردار است. کسانی که دچار اختلالات حرکتی می‌شوند ممکن است در گفتار، راه رفتن و بلع مشکل داشته باشند. نظارت طولانی مدت توسط تیم بین حرفه‌ای برای جلوگیری از عوارض بالا حیاتی است.

تازه های مغز و اعصاب

www.tazeha.site

www.tazeha.site

Volume 2/34, December 2025

Iranian
Neurology Magazine
Special Issue of Health News Magazine

Editor's note

Anti Yo positive Paraneoplastic Autoimmune Encephalitis
A case report

Diagnosis of multiple sclerosis 2024 revisions of the McDonald criteria

The difference and relationship between PRL and Gadolinium Enhancement

A complete overview of NMDAR encephalitis

Neurology Magazine

Special Issue of Health News Magazine

Volume 2/34, December 2025

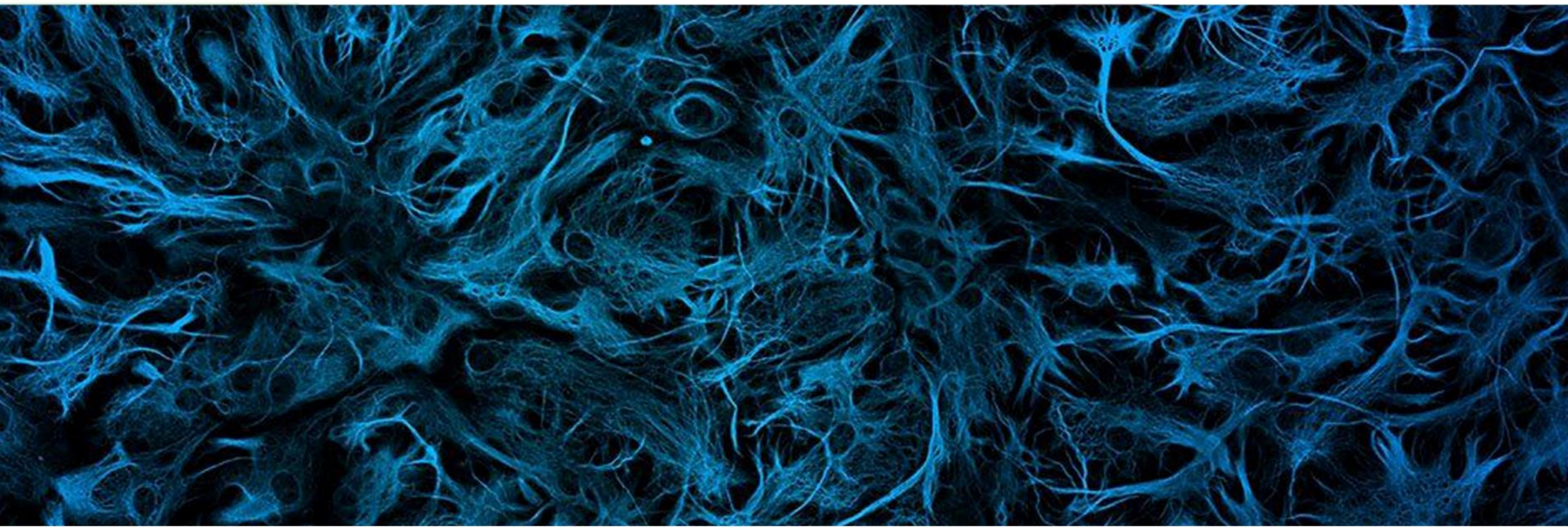
Row	Content of Magazine	Page
1	Editor's note	1
2	Anti Yo positive Paraneoplastic Autoimmune Encephalitis A case report	3
3	Diagnosis of multiple sclerosis 2025 revisions of the McDonald Criteria	7
4	The difference and relationship between PRL and Gadolinium Enhancement	27
5	A complete overview of NMDAR encephalitis	33

www.tazeha.site

Volume 2/34, December 2025

Iranian
Neurology Magazine

Special Issue of Health News Magazine



- Editor's note
- Anti Yo positive Paraneoplastic Autoimmune Encephalitis A case report
- Diagnosis of multiple sclerosis 2024 revisions of the McDonald criteria
- The difference and relationship between PRL and Gadolinium Enhancement
- A complete overview of NMDAR encephalitis