

# بولتن تازه های مغز و اعصاب

ویژه نامه مجله تازه های تندرستی



سخن سردبیر



معرفی بیمار مبتلا به ام اس که با علامت سردرد مزمن تظاهر کرده بود



انسفالیت لیمبیک ضد LGI۱



آنچه نورولوژیست ها باید در خصوص نحوه تجویز "سیپونیمود" رعایت کنند



هیپاتیت و داروهای CD۲۰



آنچه نورولوژیست ها باید در خصوص داروی "اوزانیمود" رعایت کنند





**RELAPZENT<sup>®</sup>**  
Sipi nimod 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](http://www.zistdaru.com) [info@zistdaru.com](mailto:info@zistdaru.com) [info@zistdaru.ir](mailto:info@zistdaru.ir)  
Postal Code: 149871712 Tel: +982148241000

**ZISTDARU**

## آزمایشگاه‌های یکپارچه پزشکی کولایف

### پنل انسفالیت در کولایف

NMDA-AMPA/2-CASPR2  
DPPX-LGI1-GABARB1/B2  
NMO, MOG, Paraneoplastic

آزمایشگاه‌های یکپارچه پزشکی کولایف با در اختیار داشتن تیم مدیریت، سابقه‌ای درخشان در حوزه‌های مختلف کسب و کار در کنار بورد علمی متشکل از اساتید و متخصصان به نام در حوزه آزمایشگاه و سلامت، فعالیت می‌کند.

colifelabs.com



colife\_labs



colife-labs



دپارتمان ژنتیک

دپارتمان کلینیکال

دپارتمان QA

دپارتمان پاتولوژی



ویژه نامه مجله تازه های تندرستی

شماره ۳۶/۴ - بهمن ۱۴۰۴

## بولتن تازه های مغز و اعصاب

صفحه	فهرست عناوین	ردیف
۱	سخن سردبیر	۱
۳	معرفی بیمار مبتلا به ام اس که با علامت سردرد مزمن تظاهر کرده بود	۲
۷	انسفالیت لیمبیک ضد LGI1	۳
۱۶	آنچه نورولوژیست ها باید در خصوص نحوه تجویز "سیپونیمود" رعایت کنند	۴
۲۳	هیپاتیت و داروهای CD20	۵
۲۷	آنچه نورولوژیست ها باید در خصوص داروی "اوزانیمود" رعایت کنند	۶

# ACTIVAGE<sup>®</sup>

## Younger Than Before

**Activage<sup>®</sup>: 300 mg Nicotinamide Riboside (NR)  
Next-Generation Vitamin B3 for Neurological Health**

- **NR as a NAD<sup>+</sup> booster:** Increases NAD<sup>+</sup> levels by up to 51% within 2 weeks
- **NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adenine dinucleotide):** Essential for cellular energy production, DNA repair, and mitochondrial function
- **NAD<sup>+</sup> depletion:** Reported with aging and in multiple neurodegenerative conditions
- **NR supports NAD<sup>+</sup> restoration:** Enhances mitochondrial function, strengthens antioxidant defenses, and exhibits anti-neuroinflammatory effects
- **Potential benefits:** Supportive role in neurological disorders, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, and cognitive impairment

### **Suggested Use:**

- Take 1 capsule daily
- 30 capsules per package



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

بولتن مغز و اعصاب بهمن ماه ۱۴۰۴ را حضور شما سروران عزیز تقدیم می داریم.

در این شماره مشابه با بولتن های قبلی یک مورد بالینی، معرفی شده است. این کیس شماره ۲۷ مورد بالینی تحت

عنوان " معرفی بیمار مبتلا به ام اس که با علامت سردرد مزمن تظاهر کرده بود " است که ما در طی ماه های گذشته

معرفی نموده ایم. لازم به ذکر است برای مرور مابقی موارد بالینی، می توانید به لینک : "[مطالعات موارد بالینی](#)" سایت

تخصصی اینجانب مراجعه نمایید.

در آغاز بولتن جدید، شرح حال مرد محترمی را می خوانید که سال ها تحت عنوان میگرن درمان می شده است و در

ام آر آی جدید، ضایعات هیپرسیگنال در حاشیه بطن ها و منطقه سابقه کورتیکال دیده شد. با تشخیص سندروم ایزوله

رادیولوژی ( RIS )، ام آر ای با نمای SWI در خواست گردید و در بیش از ۵۰ درصد ضایعات علامت ورید مرکزی ( CVS ) دیده شد و با تشخیص ام اس طبق معیارهای جدید مک دونالد ۲۰۲۴ برای ایشان داروی DMT شروع شد. مقاله دوم در خصوص انسفالیت انتی LGI1 است. این انسفالیت اتوایمیون از شایع ترین انسفالیت در گیر کننده سیستم لیمبیک است که جزو انسفالیت در گیر کننده کانال پتاسیم محسوب می شود و علامت اختصاصی آن تشنج های موضعی صورت و شانه ( FBD ) است در این مقاله، به طور کامل این انسفالیت اتوایمیون شرح داده شده و بالاخص درباره نحوه تشخیص و درمان آن توضیح داده شده است.

مقاله سوم و پنجم ، مقالاتی کاربردی در خصوص دو داروی تنظیم کننده گیرنده های اسفینگوزین ۱ ( SIP ) هستند که برای تمام دوستان نورولوژیست، شرح مفصل و بالینی در خصوص کاربرد درمانی این داروها دارند.

مقاله چهارم، مقاله بسیار مهمی است که در زمینه نحوه شروع و ادامه داروهای مهار کننده CD20 با توجه به مارکهای هیپاتیت B و C پرداخته است که مجددا خواندن این مقاله را به تمام سروران گرامی پیشنهاد می نمایم.

امیدواریم مقالات فوق ، مورد استفاده عزیزان قرار گیرد.

با ارادت قلبی

دکتر سعید شاه بیگی

مدیر مسوول و سردبیر

بولتن تازه های مغز و اعصاب ایران



## معرفی بیمار مبتلا به ام اس که با علامت سردرد مزمن تظاهر کرده بود دکتر سعید شاه بیگی

### چکیده

بیمار مردی ۵۰ ساله با سابقه طولانی سردردهای شدید میگرنی (یک طرفه، ضربان دار، همراه با فوتوفوبی و فونوفوبی) که ماهانه بیش از ۲۰ عدد مسکن مصرف می کرد، با وجود درمان های قبلی برای میگرن، بهبودی کامل نداشت. در MRI مغز، ضایعات متعدد هایپراینتنس در نواحی پری و نتریکولار و ژوکستاکورتیکال مشاهده شد، در حالی که MRI نخاع طبیعی بود. بیمار فاقد علائم بالینی کلاسیک مولتیپل اسکلروزیس (MS) بود، اما بر اساس معیارهای جدید مکدونالد ۲۰۲۵، معیارهای DIS (انتشار در مکان) را داشت. برای تشخیص قطعی، MRI با نمای SWI انجام شد و علامت ورید مرکزی (CVS) در بیش از ۵۰٪ ضایعات مشاهده گردید. با تأیید تشخیص MS، درمان با DMT آغاز شد. این مورد اهمیت توجه به یافته های رادیولوژیک و استفاده از معیارهای جدید تشخیصی را در افتراق میگرن مقاوم از بیماری های دمیالینیزان نشان می دهد.

کلمات کلیدی : مولتیپل اسکلروزیس | میگرن | معیارهای مکدونالد ۲۰۲۵ | علامت ورید مرکزی | سندروم ایزوله رادیولوژیک  
بولتن تازه های مغز و اعصاب ایران - ویژه نامه مجله تازه های تندرستی - شماره ۳۵/۳ - دی ۱۴۰۴

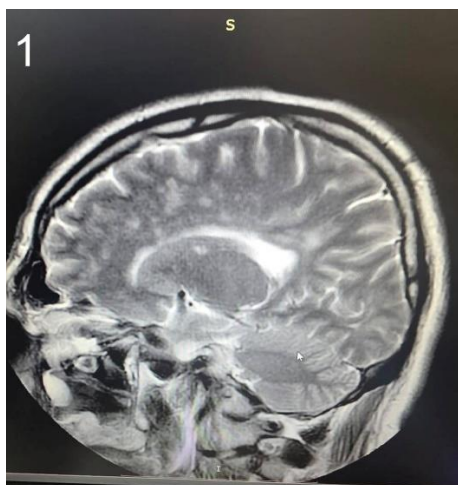
## معرفی بیمار

در ام آر آی بیمار، ضایعات متراکم در حاشیه بطن های جانبی ( PV ) و ژوکستاکورتیکال ( JC ) دیده شد.

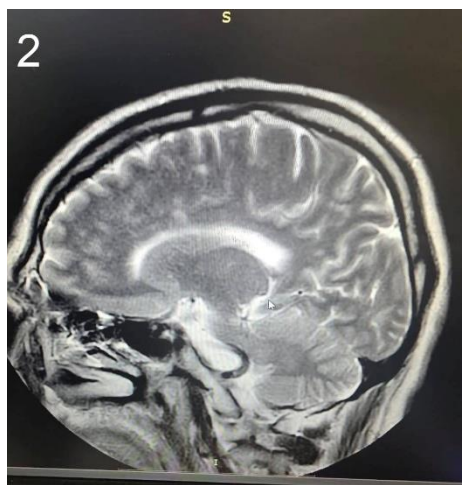
ام آر آی نخاع یافته ای پاتولوژیک نداشت.

### تصاویر شماره : ۱

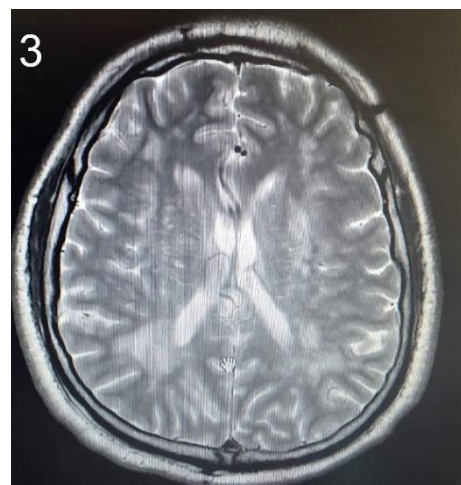
مردی ۵۰ ساله به ما ارجاع شد. ایشان از سردردهای شدید مزمن سالها رنج می بردند. ماهیت سردرد ها یک طرفه، ضربان دار توام با فوتو و فونوفوبی بود و در ماه حتی بیش از ۲۰ مسکن مصرف می کرد. بیمار با تشخیص میگرن تحت درمان بود.



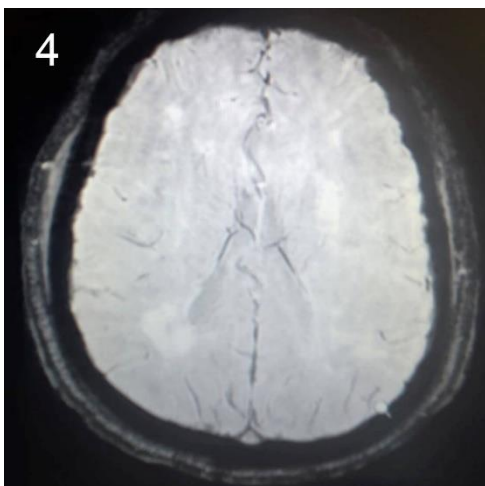
تصویر ۱/۱



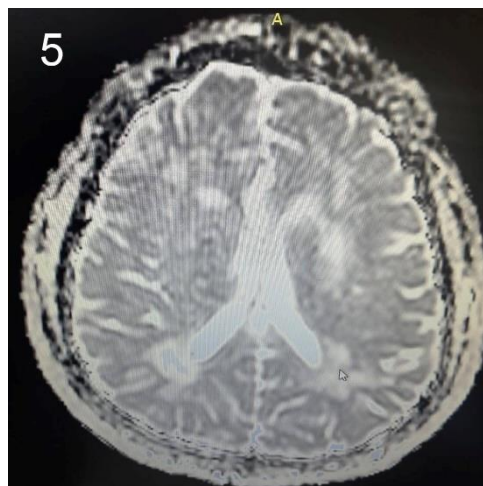
تصویر ۲/۱



تصویر ۳/۱



تصویر ۴/۱



تصویر ۵/۱

ب\_ علامت رینگ انهناسمنت پارامگنتیک ( PRL ) ( دیده شود.

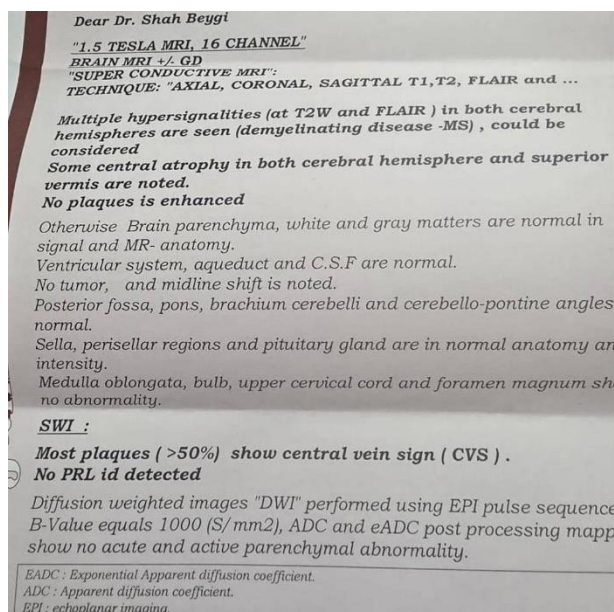
ج\_ در بررسی مایع مغزی نخاعی، KFLC مثبت شود.

د \_ در مایع مغزی-نخاعی، باند الیگوکلونال دیده شود ( بالاتر از ۲ باند) .

## تشخیص

با توجه به مطالب فوق، جهت بیمار، آم آر آی بدون تزریق با نمای SDW درخواست گردید.  
در آم آر آی بیمار، بیش از ۵۰٪ ضایعات هیپرسیگنال، علامت ورید مرکزی یافت شد.

## تصویر شماره : ۲



جهت بیمار با تشخیص داروهای کمک کننده در سردردهای میگرنی تجویز شده بود و بهبودی کامل هم نداشت.

آزمایشات روتین بیمار طبیعی بودند

و در تاریخچه خانوادگی نکته خاصی نداشتند، به جز آنکه پدر بزرگ ایشان به علت سرطان ریه فوت شده بود.

## بحث

با شرح حال بیمار و در عین حال ام آر آی، بیمار ضایعات متعدد در منطقه پری و نتریکولار و ژوکستاکورتیکال داشت ولی علایم تشخیصی بیماری ام اس وجود نداشت، لذا جهت بیمار تشخیص RIS گذاشته شد.

در ادامه با توجه به معیارهای جدید مک دونالد ۲۰۲۵ (بولتن شماره ۲ / ۳۴ مغز و اعصاب آذر ۱۴۰۴)، بیمار فوق، معیارهای DIS را پر می کند. از این رو برای تایید ام اس، یکی از موارد ذیل باید محرز می شد:

الف\_ بیش از ۵۰ درصد ضایعات ام آر آی، ورید مرکزی (CVS) داشته باشند.

جهت بیمار در نهایت تشخیص MS داده شد.

## اپروچ درمانی

با تشخیص MS، جهت بیمار DMT شروع و بیمار پیگیری شد.



## انسفالیت لیمبیک ضد LGI1

### چکیده

انسفالیت آنتی‌بادی LGI1 شایع‌ترین انسفالوپاتی خودایمنی در افراد بالای ۵۰ سال است که با حمله سیستم ایمنی به پروتئین LGI1 مشخص می‌شود. این پروتئین در تنظیم ارتباط بین نورون‌ها نقش داشته و عمدتاً در لوب گیجگاهی مغز یافت می‌شود. شیوع بیماری در مردان دو برابر زنان است.

شایع‌ترین تظاهر بالینی، تشنج‌های دیستونیک صورت و بازو (FBDS) است که در ۶۰٪ موارد دیده می‌شود. این تشنج‌ها با انقباض‌های غیرارادی و کوتاه‌مدت در صورت و بازو مشخص می‌گردند. سایر علائم شامل اختلال شناختی، نقص حافظه و اختلالات رفتاری است.

تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی، MRI (افزایش سیگنال در لوب‌های گیجگاهی) و شناسایی آنتی‌بادی ضد LGI1 انجام می‌شود. این نوع انسفالیت به‌ندرت با تومور همراه است. بیماران پاسخ بسیار خوبی به ایمونوتراپی (کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین داخل وریدی و تعویض پلاسما) می‌دهند. پیش‌آگهی بیماری مطلوب و میزان مرگ‌ومیر کمتر از ۱٪ است، اگرچه ۱۰-۳۰٪ موارد ممکن است عود کنند.

کلمات کلیدی : انسفالیت آنتی‌بادی LGI1 | انسفالیت لیمبیک | تشنج‌های دیستونیک صورت و بازو (FBDS) | بیماری خودایمنی | ایمونوتراپی | اختلال شناختی

بولتن تازه های مغز و اعصاب ایران - ویژه نامه مجله تازه های تندرستی - شماره ۳۶/۴ - بهمن ۱۴۰۴

انسفالیت آنتی بادی LGI1 (گلیومای غنی از لوسین غیر فعال شده ۱) نوعی انسفالیت **لیمبیک** با واسطه اتوآنتی بادی است. این **شایع ترین** انسفالوپاتی با واسطه آنتی بادی در افراد بالای ۵۰ سال است. این بیماری اولین بار در سال ۲۰۱۰ به طور دقیق توصیف شد. با این حال، این سندرم بالینی در سال ۲۰۰۴ در ارتباط با آنتی بادی های کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ نیز مشاهده شد - بعداً مشخص شد که هدف واقعی این آنتی بادی ها LGI1 بوده است.

LGI1 پروتئین گلیوما غیر فعال شده غنی از لوسین ۱ که با نام LGI1 نیز شناخته می شود، پروتئینی است که در انسان توسط ژن LGI1 کدگذاری می شود. این پروتئین ممکن است یک **سرکوب کننده متاستاز** باشد.

اکثر موارد انسفالیت لیمبیک با **تومور** (تشخیص داده شده یا نشده) مرتبط هستند. در مواردی که علت تومور باشد، بهبودی تنها پس از برداشتن کامل تومور امکان پذیر است که همیشه امکان پذیر نیست.

انسفالیت لیمبیک بر اساس اتوآنتی بادی ایجاد کننده بیماری طبقه بندی می شود. شایع ترین انواع آن عبارتند از:

- آنتی ژن HU که با کارسینوم سلول کوچک ریه مرتبط است
- آنتی بادی ضد Ma2، مرتبط با تومورهای سلول های زایا در بیضه
- ضد NMDAR، مرتبط با تومورهای تخمدان، معمولاً تراتوم

## اهمیت بالینی

از زمان کشف اولیه، ژن LGI1 در کنترل متاستاز سرطان و استعداد ابتلا به **صرع** نقش داشته است. پس از مطالعات پیوستگی ژنتیکی که فرم ارثی صرع نسبی اتوزومال غالب با ویژگی های شنوایی (ADPEAF) را در ناحیه کروموزومی ۱۰q24 قرار دادند، تجزیه و تحلیل جهش اعضای مبتلا در این خانواده ها نشان داد که LGI1 عامل اصلی این بیماری است.

اخیراً نشان داده شده است که LGI1 هدف اصلی اتوآنتی بادی های انسانی است که کمپلکس های **کانال پتاسیم** وابسته به ولتاژ را از بافت مغز پستانداران رسوب می دهند. آنتی بادی های LGI1 در بیماران مبتلا به انسفالیت لیمبیک و در بیماران مبتلا به تشنج های دیستونیک صورت و بازو (FBDS) یافت می شوند. FBDS نوعی صرع است که اخیراً توصیف شده است و با تشنج های مکرر و کوتاه مدت که بازو و صورت را تحت تأثیر قرار می دهند، مشخص می شود. به نظر می رسد که آنها به ایمونوتراپی نسبت به داروهای ضد صرع، ترجیحاً پاسخ می دهند.

LGI1 یک پروتئین عصبی ترشح شده است که به تنظیم ارتباط بین نورون ها کمک می کند. محققان مشخص کرده اند LGI1 یک پروتئین عصبی ترشح شده است که به تنظیم ارتباط بین نورون ها کمک می کند. محققان مشخص کرده اند

سال است. مردان بیشتر از زنان (۲:۱) به آن مبتلا می‌شوند و در کودکان بسیار **نادر** است.

از سال **۱۹۹۹**، پس از انتشار گزارش موردی از یک نوجوان ۱۵ ساله هندی تبار اهل آفریقای جنوبی که پس از ابتلا به انسفالیت هرپس سیمپلکس نوع ۱ دچار از دست دادن حافظه تحت حاد شد، موارد مشابهی از LE غیر پارانئوپلاستیک شرح داده شده است، همانطور که ارتباط آن با آنتی بادی های خودکار و پاسخ به استروئید نیز شرح داده شده است. انسفالیت لیمبیک مرتبط با آنتی بادی های کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ (VGKC-Abs) اغلب ممکن است غیر پارانئوپلاستیک باشد. یک مطالعه اخیر بر روی ۱۵ مورد انسفالیت لیمبیک، افزایش VGKC-Abs مرتبط با اختلالات غیر پارانئوپلاستیک و بهبودی پس از درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی را نشان داد.

### طبقه بندی

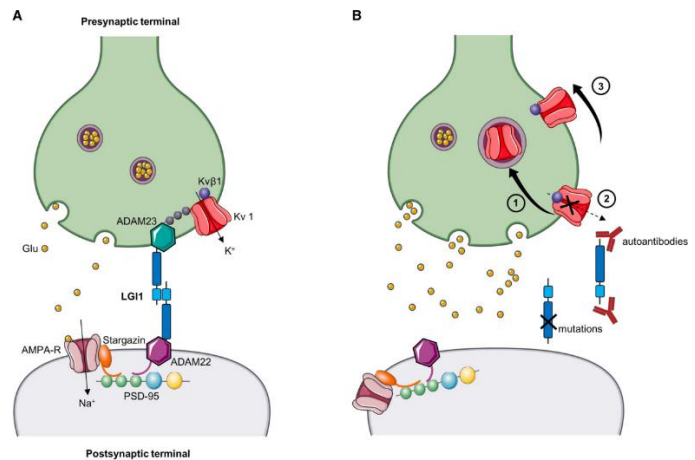
انسفالیت لیمبیک به طور کلی به **دو** نوع تقسیم می‌شود:

- انسفالیت لیمبیک پارانئوپلاستیک
- انسفالیت لیمبیک غیر پارانئوپلاستیک

انسفالیت لیمبیک پارانئوپلاستیک (PNLE) ناشی از سرطان یا تومور **است** و ممکن است با برداشتن تومور درمان شود.

انسفالیت لیمبیک غیر پارانئوپلاستیک (NPLE) با سرطان مرتبط **نیست**. این بیماری که از PNLE شایع تر است، ناشی از عفونت، اختلال خودایمنی یا سایر شرایطی است که ممکن است هرگز شناسایی نشوند.

که LGI1 به پروتئین‌های گیرنده روی سطح نورون‌ها متصل می‌شود که LGI1 به پروتئین‌های گیرنده روی سطح نورون‌ها متصل می‌شود که به LGI1 کمک می‌کند تا به نورون‌ها سیگنال ارسال کند. این پروتئین‌ها و سایر پروتئین‌ها در کنار هم به کنترل آزادسازی برخی مواد شیمیایی مغز به نام انتقال‌دهنده‌های عصبی کمک می‌کنند که به نورون‌های همسایه اجازه می‌دهند تا با یکدیگر ارتباط برقرار کرده و سیگنال‌ها را در سراسر مغز تقویت کنند. LGI1 در درجه اول در نورون‌های مغز، از جمله بخشی از مغز به نام لوب گیجگاهی، یافت می‌شود. لوب گیجگاهی مغز در حافظه و احساسات نقش دارد و اختلال در آن به ویژه در ایجاد تشنج آسیب‌پذیر است.



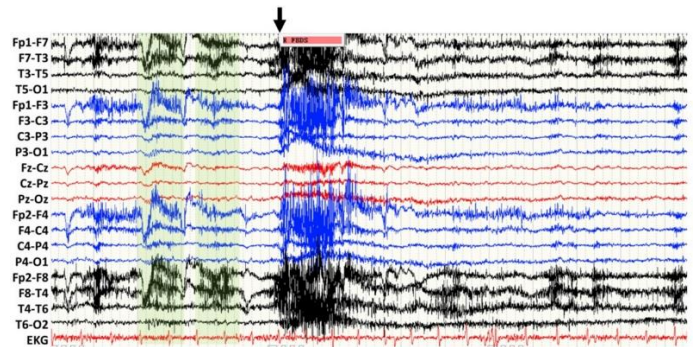
The **LGI1** protein molecular structure-physiological functions and disruption-related seizures

### اپیدمیولوژی و تاریخچه

انسفالیت آنتی‌بادی LGI1 **دومین** نوع شایع انسفالیت خودایمنی در کل و شایع‌ترین نوع آن در افراد بالای ۵۰

## علائم

تشنج‌های دیستونیک صورت و بازو (FBDS) شایع‌ترین نوع تشنج مرتبط با این نوع انسفالیت هستند و در حدود ۶۰٪ موارد مشاهده می‌شوند. فرد مبتلا به FBDS معمولاً در طول دوره‌ها بیدار به نظر می‌رسد. در ابتدا، آنها گاهی اوقات دچار پرش‌های عضلانی غیرارادی در بازو و صورت خود، در همان طرف، می‌شوند. FBDS ممکن است فقط به عنوان یک دوره **نادر** شروع شود که ۱ تا ۳۰ ثانیه طول می‌کشد، اما به تدریج افزایش می‌یابد و بسیار مکرر می‌شود، اغلب **صدها بار در روز**.



Faciobrachial dystonic seizure (FBDS) can be triggered by swallowing in LGI1 encephalitis

همچنین، بیماران انواع دیگری از تشنج از جمله تشنج‌هایی که شامل احساس لرز و تکان خوردن دهان و انگشتان است را تجربه می‌کنند.

FBDS و سایر تشنج‌ها در بیماران مبتلا به انسفالیت آنتی‌بادی LGI1 معمولاً زودتر از سایر علائم ظاهر می‌شوند. از آنجایی که تصور می‌شود درمان زودهنگام نتایج را بهبود می‌بخشد، بنابراین تشخیص آنها مهم است. سایر علائم مرتبط با انسفالیت آنتی‌بادی LGI1 عبارتند از: **اختلال**

**شناختی**، که اغلب به صورت **نقص حافظه**، **تشنج** (از جمله FBDS)، **اختلال خواب**، **اختلالات روانی و رفتاری** است.

## اتیولوژی

انسفالیت لیمبیک با یک واکنش خودایمنی **مرتبط** است. در انسفالیت لیمبیک غیر پارانتوپلاستیک، این معمولاً به دلیل عفونت (معمولاً **ویروس هرپس سیمپلکس**) یا به عنوان یک اختلال خودایمنی سیستمیک است. انسفالیت لیمبیک مرتبط با سرطان یا تومورها، انسفالیت لیمبیک پارانتوپلاستیک نامیده می‌شود.

## تشخیص

تشخیص انسفالیت لیمبیک **بسیار دشوار** است و معمولاً تشخیص آن **هفته‌ها** به **تأخیر** می‌افتد. برخی بیماران مبتلا به انسفالیت لیمبیک در ابتدا با انسفالیت هرپس سیمپلکس تشخیص داده می‌شوند، زیرا این دو سندرم را نمی‌توان از نظر بالینی از هم تشخیص داد. انسفالیت HHV-6 (ویروس هرپس انسانی ۶) نیز از نظر بالینی از انسفالیت لیمبیک قابل تشخیص **نیست**.

حدود ۵۰٪ از اسکن‌های MRI تغییراتی را در قسمت‌های آسیب‌دیده مغز (به‌ویژه لوب گیجگاهی) نشان می‌دهند. مایع نخاعی می‌تواند **افزایش** تعداد گلوبول‌های سفید خون و سطح پروتئین را نشان دهد، اما اغلب کاملاً **طبیعی** است. از این رو، هم MRI و هم آزمایش مایع نخاعی می‌توانند در این

- رد متاستاز، عفونت، نقص‌های متابولیک و تغذیه‌ای، سکتة مغزی و عوارض جانبی درمان که ممکن است باعث انسفالوپاتی لیمبیک شود
- **حداقل** یکی از:

- مایع مغزی نخاعی (CSF) با یافته‌های التهابی
- افزایش شدت نور در لوب‌های گیجگاهی دو طرفه در MRI FLAIR یا T2
- نوار مغزی (EEG) همراه با صرع یا فعالیت آهسته که لوب‌های گیجگاهی را به صورت کانونی درگیر می‌کند

### آیا توموری با این بیماری مرتبط است؟

تومور به ندرت دیده می‌شود، اما وقتی یافت شود، اغلب تومور غده تیموس در قسمت بالای قفسه سینه است.

### تحقیقات

#### مایع مغزی نخاعی (CSF)

بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF) نشان دهنده افزایش تعداد لنفوسیت‌ها (اما معمولاً کمتر از ۱۰۰ سلول در هر میکرولیتر)؛ افزایش پروتئین CSF (اما معمولاً کمتر از ۱.۵ گرم در لیتر)، گلوکز طبیعی، افزایش شاخص IgG و باندهای الیگوکلونال است. بیمارانی که آنتی‌بادی علیه کانال‌های پتاسیم وابسته به ولتاژ دارند، ممکن است آزمایش CSF کاملاً طبیعی داشته باشند.

بیماران طبیعی باشند. بررسی امواج مغزی ("EEG") اغلب فعالیت **غیرطبیعی** را در نواحی آسیب‌دیده نشان می‌دهد.

برخی از بیماران کاهش سطح سدیم خون را به عنوان سرنخی برای بیماری نشان می‌دهند، اگرچه این مورد را می‌توان در بسیاری از شرایط یافت.

### معیارهای تشخیصی

دو مجموعه معیار تشخیصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. قدیمی‌ترین آنها آنهایی هستند که توسط گولتکین و همکارانش در سال ۲۰۰۰ پیشنهاد شده‌اند.

### معیارهای گولتکین

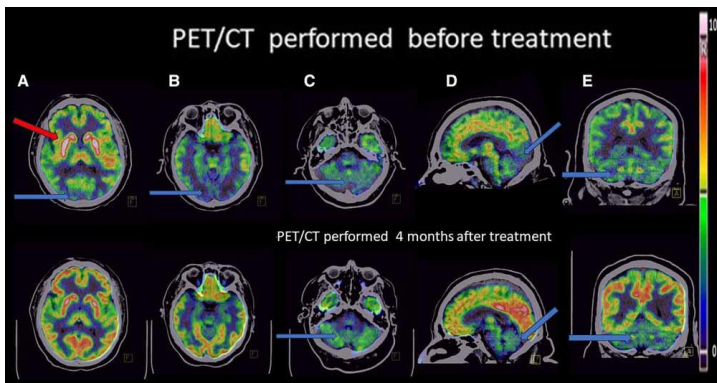
Gultekin criteria
<b>EITHER</b> , Pathological demonstration of limbic encephalitis
<b>OR</b> , All four of:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Short-term memory loss, seizures, or psychiatric symptoms suggestive of limbic system involvement</li> <li>• &lt;4 years between onset of neurological symptoms and cancer diagnosis</li> <li>• Exclusion of metastases, infection, metabolic and nutritional deficits, stroke and side-effects of therapy that may cause limbic encephalopathy</li> <li>• At least one of                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSF with inflammatory findings</li> <li>• Hyperintensity of the temporal lobes bilaterally on MRI FLAIR or T2</li> <li>• EEG with epilepsy or slow activity involving the temporal lobes focally</li> </ul> </li> </ul>

یا، تظاهرات پاتولوژیک انسفالیت لیمبیک:

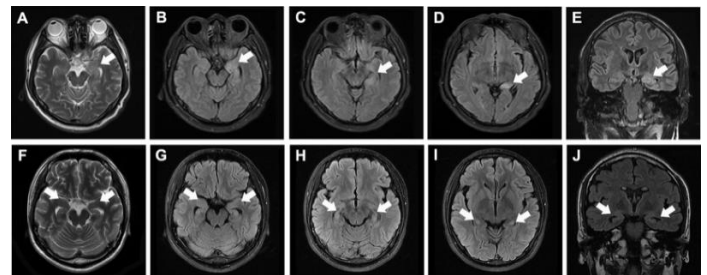
یا، هر چهار مورد از:

- از دست دادن حافظه کوتاه مدت، تشنج یا علائم روانپزشکی که نشان دهنده درگیری سیستم لیمبیک است
- کمتر از ۴ سال بین شروع علائم عصبی و تشخیص سرطان

## تصویربرداری عصبی



MRI مغز، اساس تحقیقات اولیه برای تشخیص آسیب‌شناسی لوب لیمبیک است که در بیشتر موارد، افزایش سیگنال T2 را در یک یا هر دو لوب گیجگاهی نشان می‌دهد.



Typical-MRI-of-anti-LGI1-encephalitis-patients-A-E-MRI-of-a-patient-at-1-month-after

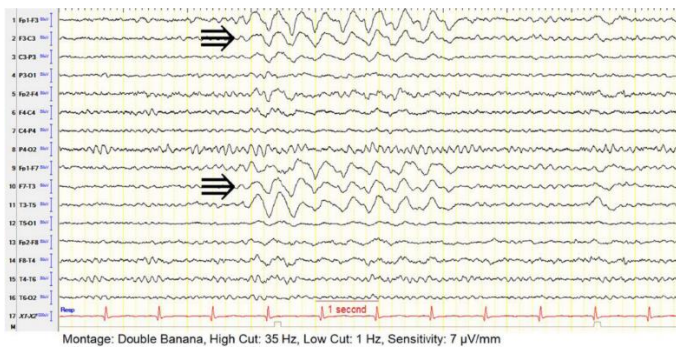
MRI سریال در LE به صورت یک بیماری حاد با ساختارهای گیجگاهی متورم یک یا دو طرفه شروع می‌شود که در بازیابی وارونگی میرایی مایع و سکانس‌های وزنی T2، هیپراینتنس هستند. تورم و هیپراینتنس ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها ادامه یابد، اما در بیشتر موارد، آتروفی پیشرونده گیجگاهی ایجاد می‌شود.

## PET-CT

PET-CT یک بررسی ضروری نیست، اما می‌تواند در موارد مشکوک با MRI منفی برای تشخیص زودهنگام کمک کند.

## نورو-الکتروفیزیولوژی

EEG عمدتاً فعالیت کند و صرعی غیر اختصاصی ناشی از لوب‌های گیجگاهی است.



Isolated subtle asymmetric slowing on EEG leading to a diagnosis of autoimmune encephalitis

## درمان

بیماران مبتلا به اتوانتی‌بادی‌های LGI1 به ایمونوترابی بسیار خوب پاسخ می‌دهند و در بیش از ۹۵٪ از بیماران بهبود حاصل می‌شود. درمان به طور کلاسیک به عنوان ایمونوترابی خط اول (کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین داخل وریدی یا تعویض پلاسما) توصیف می‌شود، و درمان‌های ترکیبی اولیه اثربخشی بهتری را ارائه می‌دهند.

معمولاً پس از ترخیص از بیمارستان، به بیماران درمان‌های استروئیدی قرصی **بیشتری** داده می‌شود. برخی از بیماران (به‌ویژه اگر پس از دور اول درمان فقط بهبودی نسبی داشته باشند) **ریتوکسیماب** دریافت می‌کنند، دارویی که سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی را هدف قرار می‌دهد و به صورت تزریقی تجویز می‌شود.

درمان اغلب منجر به کاهش تشنج‌ها و بهبود نسبی در گنجی و مشکلات حافظه می‌شود. بهبودها ممکن است ظرف چند روز پس از درمان مشاهده شوند یا در برخی موارد تنها پس از چند ماه قابل توجه باشند. درمان، معمولاً با قرص‌های استروئیدی و/یا سایر درمان‌های ایمنی (عوامل نگهدارنده استروئید)، ممکن است به مدت ۱ تا ۲ سال ادامه یابد. علاوه بر این، بیماران ممکن است داروهایی دریافت کنند که تشنج‌ها را سرکوب می‌کنند (داروهای ضد تشنج).

### عود بیماری

در بیشتر موارد (اگرچه ارقام دقیق هنوز مشخص نیست) انسفالیت آنتی‌بادی LGI1/CASPR2 عود نخواهد کرد. **متأسفانه**، در ۱۰ تا ۳۰ درصد موارد، ممکن است ماه‌ها یا به ندرت سال‌ها پس از بیماری اولیه، با بسیاری از علائم مشابه قبل (مانند تشنج، گنجی یا فراموشی) عود کند. هنوز مشخص نیست چه چیزی منجر به این عود می‌شود، اما معمولاً نیاز به درمان‌های مکرر دارد که ممکن است از استروئیدهای داخل وریدی (متیل پردنیزولون داخل وریدی) تا تعویض پلاسما و ریتوکسیماب متغیر باشد.

انسفالیت آنتی‌بادی LGI1/CASPR2 یک بیماری **جدی** است. بیماران اغلب **چند هفته** را در **بیمارستان بستری** می‌شوند و تحت درمان و ارزیابی تخصصی قرار می‌گیرند. اگر آنتی‌بادی‌ها در بیماری با ویژگی‌های بالینی شناخته شده یافت شوند، انسفالیت آنتی‌بادی LGI1/CASPR2 را می‌توان با کاهش واکنش ایمنی که باعث التهاب می‌شود با استفاده از سرکوب سیستم ایمنی درمان کرد.

با این حال، هیچ مجموعه دارویی به تنهایی برتری خود را نسبت به سایرین **ثابت نکرده** است و تحقیقات در مورد درمان‌های جدید یا بهینه در حال انجام است. با این وجود، اکثر پزشکان ترجیح می‌دهند از سرکوب سیستم ایمنی با استروئیدها (چه به صورت قرص و چه به صورت وریدی)، ایمونوگلوبولین داخل وریدی (یک فرآورده خونی که به صورت قطره‌ای به داخل ورید تزریق می‌شود) و/یا تعویض پلاسما (زمانی که مقداری از خون فرد از ورید گرفته می‌شود، از اجزای مختلف از جمله آنتی‌بادی‌ها شسته می‌شود و سپس به صورت قطره‌ای به ورید بازگردانده می‌شود) استفاده کنند. همه این درمان‌ها عوارض جانبی شناخته شده‌ای دارند و مزایای آنها باید در برابر عوارض جانبی احتمالی در بیماران مختلف سنجیده شود.



9- Entrez Gene: LGI1 leucine-rich, glioma inactivated 1."

10- Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, Lustenberger A, Nagle KJ, Lee KS, Scheuer ML (May 1995). "Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q". *Nature Genetics*. 10 (1): 56–60. doi:10.1038/ng0595-56. PMC 2823475. PMID 7647791.

11- Wilson MH, Puranam RS, Ottman R, Gilliam C, Limbird LE, George AL, McNamara JO (December 1998). "Evaluation of the alpha(2A)-adrenergic receptor gene in a heritable form of temporal lobe epilepsy". *Neurology*. 51 (6): 1730–1. doi:10.1212/wnl.51.6.1730. PMID 9855534. S2CID 85601127.

12- Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, Morozov P, Das K, Teplitskaya E, Yu A, Cayanis E, Penchaszadeh G, Kottmann AH, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R, Gilliam TC (March 2002). "Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features". *Nature Genetics*. 30 (3): 335–41. doi:10.1038/ng832. PMC 2606053. PMID 11810107.

13- Ottman R, Winawer MR, Kalachikov S, Barker-Cummings C, Gilliam TC, Pedley TA, Hauser WA (April 2004). "LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features". *Neurology*. 62 (7): 1120–6. doi:10.1212/01.wnl.0000120098.39231.6e. PMC 1361770. PMID 15079011.

14- Nobile C, Michelucci R, Andreatza S, Pasini E, Tosatto SC, Striano P (April 2009). "LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy". *Human Mutation*. 30 (4): 530–6. doi:10.1002/humu.20925. PMID 19191227. S2CID 25089540.

## پیش‌آگهی

پیش‌بینی **خوب** در نظر گرفته می‌شود. اکثر بیماران بهبود می‌یابند و بسیاری از عملکردهای قبلی خود را بازیابی می‌کنند. با این حال، اغلب مشکلات حافظه و شناختی مداوم و طیف وسیعی از عوارض جانبی ناشی از ایمونوتراپی‌ها وجود دارد. همچنین، این خطر وجود دارد که بیماری در تقریباً ۲۵٪ از بیماران دوباره شعله‌ور شود. این معمولاً در چند ماه اول، اغلب با قطع درمان، مشاهده می‌شود. انسفالیت آنتی‌بادی LGI1 میزان مرگ و میر بسیار پایینی، در حدود کمتر از ۱٪ دارد.

## منابع:

- 1-<https://aealliance.org/ae-types/lgi1-antibody-encephalitis/>
- 2- <https://en.wikipedia.org/wiki/LGI1>
- 3- [https://en.wikipedia.org/wiki/Limbic\\_encephalitis](https://en.wikipedia.org/wiki/Limbic_encephalitis)
- 4- <https://www.encephalitis.info/types-of-encephalitis/autoimmune-encephalitis/lgi1-caspr2-antibody-encephalitis/>
- 5- GRCh38: Ensembl release 89: ENSG00000108231 – Ensembl, May 2017
- 6- GRCm38: Ensembl release 89: ENSMUSG00000067242 – Ensembl, May 201
- 7-" Human PubMed Reference: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.
- 8- Mouse PubMed Reference: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine

# ALARICH<sup>®</sup>

ALPHA LIPOIC ACID



Boost Your Health





## آنچه نورولوژیست ها باید در خصوص نحوه تجویز "سیپونیمود" رعایت کنند

### چکیده

سیپونیمود (Mayzent) یک تعدیل کننده گیرنده S1P با انتخابی بالا برای زیرگروه های S1P1 و S1P5 است که به عنوان اولین داروی خوراکی برای درمان ام اس پیشرونده ثانویه فعال (active SPMS) تأیید شده است. قبل از تجویز، تعیین ژنوتیپ CYP2C9 الزامی بوده و بیماران با ژنوتیپ  $3^*/3^*$  مطلقاً نباید دارو را دریافت کنند. دوز نگهدارنده بر اساس ژنوتیپ ۱ یا ۲ میلی گرم روزانه تعیین می شود. شروع درمان با تیتراسیون ۵ روزه و مانیتورینگ قلبی در دوز اول ضروری است. پایش دوره ای شامل آزمایش عملکرد کبد در ماه های ۱، ۳، ۶، ۹، ۱۲ و سپس هر ۶ ماه، شمارش لنفوسیت در ماه ۳ و سپس هر ۶-۱۲ ماه، معاینه چشم با OCT در ماه ۳-۴ و سپس سالانه، اندازه گیری فشار خون در هر ویزیت و معاینه پوست سالانه می باشد. مصرف همزمان با مهارکننده های قوی CYP2C9 و CYP3A4 ممنوع است. قطع ناگهانی دارو می تواند با سندرم ریباند همراه باشد.

کلمات کلیدی: سیپونیمود | Mayzent | ژنوتیپ CYP2C9 | تیتراسیون | مانیتورینگ قلبی | ادم ماکولا | پایش آزمایشگاهی

بولتن تازه های مغز و اعصاب ایران - ویژه نامه مجله تازه های تندرستی - شماره ۳۶/۴ - بهمن ۱۴۰۴

## اطلاعات پایه دارو

نام تجاری: Mayzent (مایزنت)

نوع دارو: تعدیل کننده گیرنده S1P (اختصاصی برای زیر گروه های S1P1 و S1P5)

اندیکاسیون اصلی: درمان ام اس پیشرونده ثانویه فعال (active SPMS) - اولین داروی خوراکی تأیید شده برای این نوع ام اس

سایر اندیکاسیون ها: سندرم ایزوله بالینی (CIS) و ام اس عود کننده-فروکش کننده (RRMS)

## مکانیسم اثر:

سیپونیمود با اتصال به گیرنده S1P1 روی لنفوسیت ها، باعث درونی سازی و تخریب این گیرنده شده و لنفوسیت ها را در غدد لنفاوی به دام می اندازد. در نتیجه لنفوسیت های در گردش ۷۰ تا ۸۰ درصد کاهش یافته و از حمله به سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می شود.

## تست ها و آزمایشات ضروری قبل از شروع درمان

• تعیین ژنوتیپ CYP2C9: این آزمایش الزامی و غیر قابل چشم پوشی است. نتیجه آن تعیین می کند که بیمار کاندید مناسبی هست یا خیر و دوز نگهدارنده

چه مقدار باید باشد. ژنوتیپ ۳/۳ منع مصرف مطلق دارد.

• الکتروکاردیوگرام (ECG) پایه: برای همه بیماران قبل از شروع درمان انجام شود تا ریتم قلب و بلوک های قلبی بررسی گردد.

• شمارش کامل سلول های خونی (CBC) با تاکید بر شمارش لنفوسیت ها: برای بررسی وضعیت ایمنی پایه بیمار ضروری است.

• آزمایش عملکرد کبد (ALT, AST, ALP, Bilirubin): برای ارزیابی سلامت کبد قبل از شروع درمان انجام می شود.

• آنتی بادی VZV (واریسلا زوستر): در صورت منفی بودن، واکسیناسیون حداقل یک ماه قبل از شروع درمان انجام شود.

• معاینه کامل چشم پزشکی با OCT: برای بررسی ادم ماکولا و ثبت وضعیت پایه شبکیه الزامی است. در بیماران دیابتی یا با سابقه یووئیت اهمیت بیشتری دارد.

• تست بارداری: در زنان در سن باروری قبل از شروع درمان الزامی است.

## دوزاژ بر اساس ژنوتیپ CYP2C9

• ژنوتیپ های ۱/۱ و ۲/۱: دوز نگهدارنده ۲ میلی گرم روزانه

کاهنده ضربان قلب (بتا بلوکرها، وراپامیل، دیلتیازم، دیگوکسین)، مانیتورینگ شبانه نیز توصیه می‌شود.

## نحوه مصرف و آموزش به بیمار

قرص را به طور کامل با آب بلعیده، نجود و نشکنند. همراه با غذا یا بدون غذا قابل مصرف است. هر روز در ساعت معینی مصرف شود. قبل از باز کردن بطری، دارو در یخچال (۲-۸ درجه) نگهداری شود. پس از باز کردن، در دمای اتاق (۲۰-۲۵ درجه) حداکثر تا ۳ ماه قابل نگهداری است.

## دستورالعمل فراموشی دوز

- در طول تیتراسیون (۵ روز اول): اگر بیمار بیش از ۲۴ ساعت از نوبت قبلی را فراموش کند، دوره تیتراسیون باید از ابتدا شروع شود.
- در دوز نگهدارنده: اگر کمتر از ۴ نوبت پشت سر هم فراموش شود، دوز فراموش شده به محض یادآوری مصرف شده و برنامه عادی ادامه یابد.
- اگر ۴ نوبت یا بیشتر پشت سر هم فراموش شود، بیمار باید با پزشک تماس بگیرد، زیرا احتمالاً نیاز به تیتراسیون مجدد وجود دارد.

- ژنوتیپ‌های ۳/۱، ۲/۲ و ۳/۲: دوز نگهدارنده ۱ میلی گرم روزانه
- ژنوتیپ ۳/۳: منع مصرف مطلق (خطر افزایش شدید سطح دارو)

## پروتکل شروع درمان (تیتراسیون 5 روزه)

شروع درمان حتماً با بسته شروع کننده (Starter Pack) و طبق برنامه زیر انجام شود:

- روز ۱: ۰.۲۵ میلی گرم
- روز ۲: ۰.۲۵ میلی گرم
- روز ۳: ۰.۵۰ میلی گرم
- روز ۴: ۰.۷۵ میلی گرم
- روز ۵: ۱.۲۵ میلی گرم
- روز ۶ به بعد: دوز نگهدارنده بر اساس ژنوتیپ (۱ یا ۲ میلی گرم)

## مانیتورینگ قلبی در شروع درمان (نکته حیاتی)

همه بیماران باید قبل از دریافت اولین دوز و ۶ ساعت پس از آن تحت مانیتورینگ ECG قرار گیرند. اگر ضربان قلب به ۴۵ ضربه در دقیقه یا کمتر برسد، یا بلوک AV درجه ۲ یا بالاتر رخ دهد، مانیتورینگ تا رفع کامل علائم ادامه یابد. در بیماران با سابقه برادی کاردی یا مصرف داروهای

## پایش‌های دوره‌ای (برنامه زمانی دقیق)

پایش پوستی:

- پایش پوستی: معاینه پوست سالانه توسط متخصص پوست انجام شود. آموزش خودآزمایی ماهانه به بیمار و تأکید بر پرهیز از نور خورشید بدون محافظت ضروری است.

پایش عفونی:

- پایش عفونی: در هر ویزیت علائم عفونت (تب، سرفه، سردرد شدید، علائم عصبی جدید) بررسی شود. هرپس زوستر (زونا) شایع‌ترین عفونت فرصت‌طلب در این بیماران است.

## تداخلات دارویی بحرانی

مصرف همزمان ممنوع (تداخل شدید):

- مهارکننده‌های قوی CYP2C9: فلوکونازول، میکونازول، آمبودارون
- مهارکننده‌های قوی CYP3A4: کتوکونازول، ایتراکونازول، کلاریترومایسین، ریتوناویر

- القاکننده‌های قوی CYP3A4: ریفامپین، کاربامازپین، فنیتوئین، فنوباریتال، هیپریسین (چای سبز)

پایش خونی:

- پایش خونی: شمارش لنفوسیت‌ها قبل از درمان، در ماه ۳ پس از شروع و سپس هر ۶ تا ۱۲ ماه یکبار انجام شود. اگر لنفوسیت‌ها به کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر برسد، قطع یا کاهش دوز را در نظر بگیرید.

پایش کبدی:

- پایش کبدی: آزمایش عملکرد کبد (ALT, AST, Bilirubin) قبل از درمان، در ماه‌های ۱، ۳، ۶، ۹ و ۱۲ پس از شروع و سپس هر ۶ ماه یکبار تکرار شود.

پایش چشمی:

- پایش چشمی: معاینه کامل چشم با OCT قبل از درمان، در ماه ۳ تا ۴ پس از شروع و سپس سالانه انجام شود. در صورت بروز هرگونه تغییر بینایی (تاری دید، کاهش دید، دیدن نقاط کور)، معاینه فوری ضروری است.

پایش فشار خون:

- پایش فشار خون: فشار خون در هر ویزیت اندازه‌گیری شود. سیپونیمود می‌تواند باعث افزایش فشار خون (به طور متوسط ۲-۳ میلی‌متر جیوه) شود.

## توجهات

- افزایش آنزیم‌های کبدی (۲۰-۲۵ درصد)
- فشار خون بالا (۱۵ درصد)
- عفونت‌های تنفسی فوقانی (۱۲ درصد)
- لنفوپنی (۱۰ درصد)

- نیازمند احتیاط و مانیتورینگ قلبی: بتا بلوکرها، وراپامیل، دیلتیازم، دیگوکسین، آیوآبرادین
- واکسن‌ها: واکسن‌های زنده در طول درمان و تا ۴ هفته پس از قطع دارو ممنوع هستند.

## موارد منع مصرف

- عوارض شایع (۱-۱۰ درصد)
  - برادی کاردی (۸ درصد)
  - سرگیجه (۸ درصد)
  - تهوع و اسهال (۶ درصد)
  - ادم محیطی (۵ درصد)
  - درد اندام‌ها (۵ درصد)
  - هرپس زوستر (۲ درصد)
  - ادم ماکولا (۱.۵ درصد)

۱. ژنوتیپ CYP2C9 3/3
۲. سابقه انفارکتوس میوکارد، آنژین ناپایدار، سکته مغزی یا TIA در ۶ ماه گذشته
۳. نارسایی قلبی کلاس III/IV
۴. بلوک قلبی درجه ۲ (Mobitz II) یا درجه ۳ (بدون پیس میکر)
۵. سندرم سینوس بیمار (بدون پیس میکر)
۶. بارداری و شیردهی
۷. حساسیت شدید به دارو
۸. نارسایی متوسط تا شدید کبدی (Child-B و Pugh B)

## علائم هشدار دهنده که باید به بیمار آموزش داده شود:

- تغییرات بینایی: تاری دید، کاهش دید، دیدن نقاط کور (ادم ماکولا)
- علائم عفونت: تب، سرفه، سردرد شدید، علائم عصبی جدید
- زردی پوست یا چشم، تیره شدن ادرار (آسیب کبدی)

## عوارض جانبی شایع و علائم هشدار

- عوارض بسیار شایع (بیش از ۱۰ درصد)
  - سردرد (۲۵ درصد)

## هشدارهای نهایی (نکات طلایی)

سندرم ریباند:

- قطع ناگهانی سیپونیمود می‌تواند با بازگشت شدید فعالیت بیماری همراه باشد. قطع درمان باید تدریجی و تحت نظر پزشک انجام شود.

- تپش قلب، سبکی سر، غش کردن (برادی کاردی شدید)

- ضایعات پوستی جدید یا تغییر در خالها (بدخیمی پوست)

## مصرف در جمعیت‌های خاص

- بارداری: رده X (منع مصرف). قبل از شروع درمان تست بارداری انجام شود.
- زنان در سن باروری باید تا ۱۰ روز پس از قطع دارو از روش‌های مؤثر پیشگیری استفاده کنند.

## مدیریت عوارض:

- لنفوسیت زیر ۲۰۰: قطع یا کاهش دوز را در نظر بگیرید
- افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از ۵ برابر: قطع دارو و بررسی علل دیگر
- ادم ماکولا: مشورت با چشم‌پزشک و قطع دارو تا بهبودی

## شیردهی: منع مصرف

نارسایی کبدی:

- در نارسایی خفیف با احتیاط و پایش منظم مصرف شود. در نارسایی متوسط تا شدید منع مصرف دارد.

نارسایی کلیوی:

- در نارسایی خفیف تا شدید (بدون دیالیز) نیازی به تنظیم دوز نیست. در بیماران دیالیزی داده کافی وجود ندارد.

توجه: سالمندان: نیازی به تنظیم دوز نیست، اما به دلیل احتمال بیشتر برادی کاردی، احتیاط شود.

## آموزش به بیمار (موارد ضروری):

- دارو را هر روز سر ساعت مشخص مصرف کنید
- اگر در هفته اول مصرف، یک نوبت را بیش از ۲۴ ساعت فراموش کردید، با پزشک تماس بگیرید

- هرگونه تغییر بینایی را فوراً گزارش دهید

- علائم عفونت را جدی بگیرید

- بدون مشورت با پزشک، داروی جدیدی شروع نکنید

۷. از تداخلات دارویی آگاه باشید مصرف همزمان با مهارکننده‌ها و القاکننده‌های CYP ممنوع است.

۸. معاینه پوست سالانه را فراموش نکنید خطر بدخیمی‌های پوستی افزایش می‌یابد.

۹. قطع ناگهانی ممنوع خطر سندرم ریاند را به بیمار آموزش دهید.

۱۰. بارداری را رد کنید و به زنان در سن باروری آموزش پیشگیری از بارداری تا ۱۰ روز پس از قطع دارو بدهید.

- از واکسن‌های زنده در طول درمان خودداری کنید

- در صورت بارداری یا تصمیم به بارداری، فوراً با پزشک تماس بگیرید

## 10 نکته طلایی برای تجویز سیپونیمود

۱. ژنوتیپ CYP2C9 را حتماً قبل از شروع درمان بررسی کنید. ژنوتیپ  $3^*/3^*$  منع مصرف مطلق است.

۲. تیتراسیون ۵ روزه را هرگز حذف نکنید. برای پیشگیری از برادی کاردی شدید ضروری است.

۳. مانیتورینگ قلبی در دوز اول برای همه بیماران الزامی است. قبل و ۶ ساعت پس از دوز اول ECG بگیرید.

۴. قبل از درمان، معاینه چشم با OCT انجام دهید و ۳-۴ ماه بعد تکرار کنید.

۵. آزمایش‌های کبدی را به طور منظم پایش کنید در ماه‌های ۱، ۳، ۶، ۹، ۱۲ و سپس هر ۶ ماه.

۶. شمارش لنفوسیت‌ها را چک کنید در ماه ۳ و سپس هر ۶-۱۲ ماه. اگر زیر ۲۰۰ رسید، اقدام کنید.

تازه های مغز و اعصاب



www.tazeha.site

بولتن تازه های مغز و اعصاب  
ویژه نامه مجله تازه های تندرستی  
شماره ۳۶/۴ - بهمن



## هیپاتیت و داروهای CD20

### چکیده

قبل از شروع داروهای مهارکننده CD20 (ریتوکسیماب، اکرلیزوماب، اوفاتوموماب و اوبلیتوکسیماب)، بررسی مارکرهای هیپاتیت ضروری است. برای هیپاتیت B، مارکرهای الزامی شامل HBSAg (عفونت فعال یا مزمن)، Anti-HBs (ایمنی یا واکسیناسیون قبلی) و Anti-HBc (عفونت قبلی یا فعلی) می باشند. در صورت مثبت بودن HBSAg یا Anti-HBc، بررسی HBV DNA ضروری است. حتی Anti-HBc مثبت با HBSAg منفی نیز خطر فعال سازی مجدد ویروس را دارد و نیازمند پروفیلاکسی است. برای هیپاتیت C، غربالگری با Anti-HCV و در صورت مثبت بودن، HCV RNA توصیه می شود. موارد منع مصرف قطعی داروهای آنتی CD20 عبارتند از: حساسیت شدید به دارو، عفونت فعال شدید، هیپاتیت B فعال، و نقص شدید ایمنی. هیپاتیت C فعال مطلق مصرف نیست، اما نیازمند احتیاط، پایش منظم و در صورت نیاز درمان همزمان با داروهای ضد ویروسی (DAA) تحت نظر متخصص است.

کلمات کلیدی : مهارکننده های CD20 | هیپاتیت B | هیپاتیت C | غربالگری پیش از درمان | فعال سازی مجدد ویروسی

بولتن تازه های مغز و اعصاب ایران - ویژه نامه مجله تازه های تندرستی - شماره ۳۶/۴ - بهمن ۱۴۰۴

## مقدمه

در بیماران کاندید دریافت داروهای مهارکننده CD20، بررسی مارکرهای هپاتیت به ویژه هپاتیت B بسیار مهم است، زیرا این دارو ها می توانند باعث فعال شدن مجدد ویروس هپاتیت B شوند. مارکرهایی که باید درخواست شوند عبارتند از:

### مارکرهای هپاتیت B:

- HBsAg (آنتی ژن سطحی هپاتیت ب)
  - برای بررسی عفونت فعال یا مزمن
- Anti-HBs (آنتی بادی سطحی هپاتیت ب)
  - برای بررسی ایمنی یا واکسیناسیون قبلی

- Anti-HBc (آنتی بادی هسته ای هپاتیت ب)
  - برای بررسی عفونت قبلی یا فعلی (IgM و IgG)

### • HBV DNA

- (در صورت مثبت بودن HBsAg یا Anti-HBc):
  - برای تعیین میزان ویروس و فعال بودن بیماری

مارکرهای هپاتیت C:

- Anti-HCV (آنتی بادی هپاتیت C)
  - برای غربالگری اولیه

- HCV RNA (در صورت مثبت بودن Anti-HCV)
  - برای تعیین فعال بودن عفونت

در صورت مثبت بودن هر یک از مارکرها، مشاوره با متخصص عفونی و شروع پروفیلاکسی یا درمان مناسب قبل از شروع داروهای مهارکننده CD20 توصیه می شود.

## نکات کلیدی:

- حتی اگر بیمار فقط Anti-HBc مثبت باشد (HBsAg منفی)، خطر فعال شدن مجدد هپاتیت B وجود دارد.
- بررسی مارکرهای هپاتیت C نیز توصیه می شود، هر چند خطر فعال شدن مجدد کمتر از هپاتیت B است.

آسیب شدید کبدی شود. در این بیماران باید قبل از شروع درمان، وضعیت هیپاتیت B بررسی شود و در صورت نیاز، درمان ضد ویروسی انجام گردد  
 [[۱]](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1.527102).

#### 4. نقص شدید ایمنی:

در بیماران با نقص شدید ایمنی (مانند ایدز پیشرفته یا سایر بیماری‌های سرکوب‌کننده ایمنی)، مصرف این داروها می‌تواند خطر عفونت‌های فرصت‌طلب را افزایش دهد.

#### نکات تکمیلی:

- در برخی موارد، وجود بیماری‌های زمینه‌ای خاص (مانند بیماری‌های قلبی شدید یا نارسایی کلیوی پیشرفته) ممکن است مصرف دارو را محدود کند، اما این موارد معمولاً منع مصرف نسبی هستند و باید با نظر پزشک بررسی شوند.
- قبل از شروع درمان با داروهای آنتی CD20، غربالگری عفونت‌ها (مانند هیپاتیت B و C، HIV، سل) و بررسی سابقه آلرژی ضروری است.

#### نکته بعدی آیا مصرف داروهای مهارکننده CD20

(مانند ریتوکسیماب) در بیماران با مارکر مثبت هیپاتیت C، از موارد منع مطلق مصرف این دسته داروها می‌باشند؟

در خصوص موارد قطعی منع مصرف داروهای آنتی CD20 (مانند ریتوکسیماب، اوکرلیزوماب، اوفاتوموماب، و اوبلیتوکسی‌ماب) باید ذکر شود معمولاً شامل شرایطی هستند که مصرف این داروها می‌تواند خطر جدی برای بیمار ایجاد کند. مهم‌ترین موارد منع مصرف قطعی عبارتند از:

#### 1. حساسیت شدید (آنافیلاکسی) به دارو یا هر یک از اجزای آن

اگر بیمار سابقه واکنش آلرژیک شدید به داروی آنتی CD20 یا اجزای آن داشته باشد، مصرف مجدد دارو ممنوع است. این واکنش‌ها می‌توانند شامل آنافیلاکسی، کهیر شدید، یا شوک باشد.

#### 2. عفونت فعال شدید

در صورت وجود عفونت فعال و شدید (مانند سل فعال، عفونت ویروسی شدید، یا عفونت باکتریایی کنترل نشده)، مصرف داروهای آنتی CD20 ممنوع است، زیرا این داروها باعث سرکوب سیستم ایمنی می‌شوند و خطر پیشرفت عفونت را افزایش می‌دهند.

#### 3. هیپاتیت B فعال:

در بیماران با هیپاتیت B فعال یا ناقلین ویروس هیپاتیت B که ویروس در بدن آنها فعال است، مصرف داروهای آنتی CD20 می‌تواند منجر به فعال شدن مجدد ویروس و

- یکی از نگرانی‌های مهم در مصرف اداروهای مهارکننده CD29، خطر فعال شدن مجدد عفونت‌های ویروسی مزمن مانند هیپاتیت B و C است.
- در مورد هیپاتیت B، مثبت بودن مارکرها (HBsAg یا HBcAb) یک منع نسبی یا مطلق محسوب می‌شود و باید قبل از شروع درمان، بیمار تحت درمان ضد ویروسی قرار گیرد.
- اما در مورد هیپاتیت C، شواهد علمی نشان می‌دهد که مثبت شدن مارکهای هیپاتیت C (مثلاً HCV RNA مثبت) به طور مطلق منع مصرف داروهای مهارکننده CD20 نیست، اما باید با احتیاط و تحت نظر متخصص انجام شود. در واقع، بیماران مبتلا به هیپاتیت C می‌توانند تحت درمان با داروهای مهارکننده CD20 قرار گیرند، اما باید وضعیت ویروس و عملکرد کبد به طور منظم پایش شود و در صورت نیاز، درمان ضد ویروسی (DAA) همزمان یا قبل از شروع داروی CD20 انجام شود. (۱)
- در صورت نیاز، درمان ضد ویروسی هیپاتیت C (DAA) باید همزمان یا قبل از شروع داروی CD20 آغاز شود تا خطر فعال شدن ویروس و عوارض کبدی کاهش یابد.
- پایش منظم عملکرد کبد و مارکهای ویروسی در طول درمان ضروری است.

### جمع‌بندی

مثبت شدن مارکهای هیپاتیت C منع مطلق مصرف داروهای مهارکننده CD20 نیست، اما مصرف این داروها باید با احتیاط و تحت نظر متخصص انجام شود و درمان ضد ویروسی در صورت نیاز شروع گردد.

### منبع

1. CD20-positive peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified: a case series and review of the literature, Pan Zhou et al., 2025-04-09, Frontiers in Oncology,
2. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.155396>

[[۱]] <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.155396>

### توصیه‌های بالینی

- مصرف داروهای مهارکننده CD20 در بیماران با هیپاتیت C مثبت، منع مطلق ندارد، اما باید با احتیاط و تحت نظر متخصص عفونی و هماتولوژی انجام شود.
- توصیه می‌شود قبل از شروع درمان، ارزیابی کامل وضعیت ویروس (HCV RNA)، عملکرد کبد، وجود سیروز یا عوارض دیگر) انجام شود.



## آنچه نورولوژیست ها باید در خصوص نحوه تجویز "اوزانیمود" رعایت کنند

### چکیده

اوزانیمود (Zeposia) یک تعدیل کننده گیرنده S1P با انتخابی بالا برای زیرگروه‌های S1P1 و S1P5 است که برای درمان اشکال عودکننده مولتیپل اسکلروزیس شامل سندرم ایزوله بالینی (CIS)، ام اس عودکننده-فروکش کننده (RRMS) و ام اس پیشرونده ثانویه فعال (active SPMS) تأیید شده است. این دارو همچنین در کولیت اولسروز متوسط تا شدید کاربرد دارد. اوزانیمود با اتصال به گیرنده S1P1 روی لنفوسیت‌ها، آن‌ها را در غدد لنفاوی به دام انداخته و تعداد لنفوسیت‌های در گردش را کاهش می‌دهد. شروع درمان با تیتراسیون ۷ روزه انجام می‌شود: روزهای ۱ تا ۴: ۰.۲۳ میلی‌گرم، روزهای ۵ تا ۷: ۰.۴۶ میلی‌گرم و از روز ۸ به بعد: ۰.۹۲ میلی‌گرم روزانه. پایش‌های دوره‌ای شامل شمارش لنفوسیت، آزمایش عملکرد کبد، معاینه چشم برای تشخیص ادم ماکولا، اندازه‌گیری فشار خون و معاینه پوست می‌باشد. مصرف همزمان با مهارکننده‌های MAO ممنوع است. موارد منع مصرف شامل سابقه انفارکتوس میوکارد، آنژین ناپایدار، سکته مغزی یا TIA در ۶ ماه گذشته، بلوک قلبی درجه ۲ یا ۳ (بدون پیس‌میکر)، بارداری و نارسایی شدید کبدی می‌باشد.

کلمات کلیدی: اوزانیمود | تعدیل کننده گیرنده S1P | تیتراسیون ۷ روزه | مانیتورینگ قلبی | ادم ماکولا | پایش آزمایشگاهی

بولتن تازه های مغز و اعصاب ایران - ویژه نامه مجله تازه های تندرستی - شماره ۳۶/۴ - بهمن ۱۴۰۴

## اطلاعات پایه دارو

نام تجاری: Zeposia (زیوسیا)

نوع دارو: تعدیل کننده گیرنده S1P (اختصاصی برای زیر گروه های S1P1 و S1P5)

اندیکاسیون های عصبی: درمان اشکال عودکننده مولتیپل اسکلروزیس در بزرگسالان شامل سندرم ایزوله بالینی (CIS)، ام اس عودکننده-فروکش کننده (RRMS) و ام اس پیشرونده ثانویه فعال (active SPMS)

سایر اندیکاسیون ها: کولیت اولسروز متوسط تا شدید

## مکانیسم اثر

اوزانیمود با اتصال به گیرنده S1P1 روی لنفوسیت ها، باعث درونی سازی و تخریب این گیرنده شده و لنفوسیت ها را در غدد لنفاوی به دام می اندازد. در نتیجه لنفوسیت های در گردش کاهش یافته و از حمله به سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می شود.

## آزمایشات ضروری قبل از شروع درمان

ارزیابی قلبی:

- برای همه بیماران قبل از شروع درمان الکتروکاردیوگرام (ECG) انجام شود تا ریتم قلب و بلوک های قلبی بررسی گردد. در بیماران با

شرایط خاص، مشاوره با متخصص قلب توصیه می شود.

شمارش کامل سلول های خونی (CBC):

- بررسی شمارش لنفوسیت ها ظرف ۶ ماه قبل از شروع درمان یا پس از قطع درمان قبلی الزامی است.

آزمایش عملکرد کبد:

- بررسی آنزیم های کبدی (ALT, AST, bilirubin) ظرف ۶ ماه قبل از شروع درمان.

معاینه چشم پزشکی:

- بررسی فوندوس و ماکولا قبل از شروع درمان برای تشخیص ادم ماکولا ضروری است.

معاینه پوست:

- بررسی پوست قبل یا اندکی پس از شروع درمان برای شناسایی ضایعات مشکوک.

آنتی بادی VZV (واریسلا زوستر):

### نحوه مصرف و آموزش به بیمار

- کپسول را به طور کامل با آب بلعیده، نجوید و نشکنید. همراه با غذا یا بدون غذا قابل مصرف است. هر روز در ساعت معینی مصرف شود. دارو در دمای اتاق (۲۰-۲۵ درجه سانتی‌گراد) و دور از رطوبت و نور مستقیم نگهداری شود.

### دستورالعمل فراموشی دوز

- در طول ۱۴ روز اول درمان: اگر یک یا چند دوز فراموش شود، قبل از ادامه درمان با پزشک تماس گرفته شود. احتمالاً نیاز به شروع مجدد با رژیم تیتراسیون وجود دارد.

- پس از ۱۴ روز اول درمان: اگر یک نوبت فراموش شود، دوز فراموش شده را نادیده گرفته و روز بعد دوز معمول مصرف شود. از مصرف دوز مضاعف خودداری کنید.

### پایش‌های دوره‌ای (برنامه زمانی دقیق)

پایش خونی:

- شمارش لنفوسیت‌ها قبل از درمان و به طور دوره‌ای پس از آن بررسی شود. اوزانیمود باعث کاهش لنفوسیت‌ها به حدود ۴۵ درصد مقادیر

- در بیماران بدون سابقه قطعی آبله مرغان یا واکسیناسیون کامل، آزمایش آنتی‌بادی انجام شود. در صورت منفی بودن، واکسیناسیون حداقل یک ماه قبل از شروع درمان انجام گردد.

تست بارداری:

- در زنان در سن باروری قبل از شروع درمان الزامی است.

### دوزاژ و پروتکل شروع درمان

شروع درمان با تیتراسیون ۷ روزه طبق برنامه زیر انجام می‌شود:

- روز ۱ تا ۴: ۰.۲۳ میلی‌گرم یک بار در روز
- روز ۵ تا ۷: ۰.۴۶ میلی‌گرم یک بار در روز
- روز ۸ به بعد: ۰.۹۲ میلی‌گرم یک بار در روز (دوز نگهدارنده)

نکته مهم:

- در بیماران با نارسایی خفیف تا متوسط کبدی (Child-Pugh A یا B)، دوز نگهدارنده ۰.۹۲ میلی‌گرم یک روز در میان تجویز می‌شود.

در صورت مشاهده ضایعات پوستی جدید یا تغییر در خال‌ها، پزشک را مطلع کند.

پایه می‌شود. در صورت بروز عفونت جدی، قطع موقت درمان را در نظر بگیرید. پس از قطع دارو، تا ۳ ماه پایش عفونت ادامه یابد.

#### پایش عفونی:

- در هر ویزیت علائم عفونت بررسی شود. تب، سرفه، سردرد شدید با سفتی گردن، علائم عصبی جدید می‌تواند نشانه عفونت‌های جدی باشد. هرپس زوستر (زونا) از عفونت‌های شایع در این بیماران است.

#### پایش کبدی:

- آزمایش عملکرد کبد به طور دوره‌ای تکرار شود. در صورت افزایش آنزیم‌های کبدی، پایش دقیق‌تر ضروری است.

#### پایش چشمی:

- معاینه دوره‌ای چشم برای تشخیص ادم ماکولا انجام شود. در صورت بروز تاری دید، کاهش دید، حساسیت به نور یا دیدن نقاط کور، معاینه فوری ضروری است.

### تداخلات دارویی بحرانی

مصرف همزمان ممنوع (تداخل شدید):

- مهارکننده‌های MAO (مانند سلژیلین، فنلزین، لینزولید)
- داروهای ضد نئوپلاستیک، ایمونوساپرسیو یا ایمونومدولاتور (به دلیل افزایش خطر سرکوب ایمنی)

#### پایش فشار خون:

- فشار خون در هر ویزیت اندازه‌گیری شود. اوزانیمود می‌تواند باعث افزایش فشار خون شود.

نیازمند احتیاط و مانیتورینگ:

- مهارکننده‌های قوی CYP2C8 (جمفیبروزیل، کلپیدوگرل): افزایش مواجهه با متابولیت‌های فعال

#### پایش پوستی:

- معاینه دوره‌ای پوست برای تشخیص بدخیمی‌های پوستی انجام شود. به بیمار آموزش داده شود که

۸. عفونت فعال شدید (مانند هپاتیت، سل)

۹. بارداری و شیردهی

۱۰. نارسایی شدید کبدی (Child-Pugh C)

- القاکننده‌های CYP2C8 (ریفامپین): کاهش اثر درمانی

- بتا بلوکرها و مسدودکننده‌های کانال کلسیم: افزایش خطر برادی کاردی

## عوارض جانبی شایع و علائم هشدار

واکسن‌ها:

عوارض بسیار شایع (بیش از ۱۰ درصد):

- عفونت دستگاه تنفسی فوقانی (علائم سرماخوردگی، گلودرد)

- افزایش آنزیم‌های کبدی

- سردرد

- افت فشار خون وضعیتی

عوارض شایع (۱-۱۰ درصد):

- عفونت ادراری

- عفونت هرپس (زونا و هرپس سیمپلکس)

- برادی کاردی (کند شدن ضربان قلب) - به ویژه در شروع درمان

- فشار خون بالا

- کمردرد

- لنفوپنی

- واکسن‌های زنده در طول درمان و تا ۳ ماه پس از قطع دارو ممنوع هستند. واکسیناسیون زنده حداقل یک ماه قبل از شروع درمان انجام شود.

## موارد منع مصرف

۱. سابقه انفارکتوس میوکارد، آنژین ناپایدار، سکته مغزی یا TIA در ۶ ماه گذشته

۲. نارسایی قلبی جبران نشده نیازمند بستری یا کلاس III/IV در ۶ ماه گذشته

۳. بلوک قلبی درجه ۲ (Mobitz II) یا درجه ۳ (بدون پیس میکر)

۴. سندرم سینوس بیمار یا بلوک سینوسی-دهلیزی (بدون پیس میکر)

۵. آپنه خواب شدید و درمان نشده

۶. مصرف همزمان مهارکننده‌های MAO

۷. نقص ایمنی شدید

عوارض جدی (نیازمند پیگیری فوری):

### مصرف در جمعیت‌های خاص

بارداری:

- رده X (منع مصرف). قبل از شروع درمان تست بارداری انجام شود. زنان در سن باروری باید تا ۳ ماه پس از قطع دارو از روش‌های مؤثر پیشگیری استفاده کنند.

شیردهی:

- منع مصرف. اوزانیمود در شیر مادر ترشح می‌شود.

نارسایی کبدی:

- خفیف تا متوسط (Child-Pugh A یا B): دوز نگهدارنده ۰.۹۲ میلی‌گرم یک روز در میان
- شدید (Child-Pugh C): منع مصرف

نارسایی کلیوی:

- در نارسایی خفیف تا شدید نیازی به تنظیم دوز نیست.

- ادم ماکولا: تاری دید، کاهش دید مرکزی، حساسیت به نور

- عفونت‌های فرصت‌طلب از جمله مننژیت کریپتوکوکال

- PML (لکوانسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده): ضعف یک طرفه، تغییرات شناختی، اختلال تعادل

- PRES: سردرد شدید ناگهانی، تشنج، تغییرات بینایی

- آسیب کبدی: تهوع، استفراغ، زردی، تیره شدن ادرار

### علائم هشدار دهنده که باید به بیمار آموزش داده شود:

- تغییرات بینایی: تاری دید، کاهش دید، دیدن نقاط کور

- علائم عفونت: تب، سرفه، سردرد شدید با سفتی گردن

- زردی پوست یا چشم، تیره شدن ادرار

- تپش قلب، سبکی سر، غش کردن

- ضایعات پوستی جدید یا تغییر در خال‌ها

- ضعف یک طرفه، تغییرات حافظه یا شخصیت

#### سالمدان:

- ادم ماکولا: مشورت با چشم‌پزشک و قطع دارو تا بهبودی

- برادی کاردی علامت‌دار: مانیتورینگ قلبی و مشورت با متخصص قلب

- نیازی به تنظیم دوز نیست، اما به دلیل احتمال بیشتر عوارض، احتیاط شود. در بیماران بالای ۵۵ سال با MS و بالای ۶۵ سال با UC، داده‌های محدود و احتیاط توصیه می‌شود.

آموزش به بیمار (موارد ضروری):

- دارو را هر روز سر ساعت مشخص مصرف کنید

- در ۱۴ روز اول، اگر یک نوبت فراموش شد، با پزشک تماس بگیرید

- هرگونه تغییر بینایی را فوراً گزارش دهید

- علائم عفونت را جدی بگیرید

- بدون مشورت با پزشک، داروی جدیدی شروع نکنید

- از واکسن‌های زنده در طول درمان خودداری کنید

- در صورت بارداری یا تصمیم به بارداری، فوراً با پزشک تماس بگیرید

- از مصرف غذاهای با تیرامین بالا (پنیر کهنه، گوشت دودی، مخمر) خودداری کنید.

#### کودکان:

- ایمنی و اثربخشی در کودکان زیر ۱۸ سال تأیید نشده است.

### هشدارهای نهایی

#### سندرم ریباند:

- قطع ناگهانی اوزانیمود می‌تواند با بازگشت شدید فعالیت بیماری همراه باشد. علائم MS ممکن است پس از قطع درمان بدتر شوند. قطع درمان باید تحت نظر پزشک انجام شود.

#### مدیریت عوارض:

- لنفوسیت زیر ۲۰۰: در صورت عفونت جدی، قطع موقت درمان را در نظر بگیرید

- افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از ۵ برابر: قطع دارو و بررسی علل دیگر

## 10 نکته طلایی برای تجویز اوزانیمود

1. تیتراسیون ۷ روزه را هرگز حذف نکنید. برای پیشگیری از برادی کاردی شدید ضروری است.
2. قبل از درمان، ECG پایه انجام دهید و در بیماران با ریسک قلبی، مشاوره قلب بگیرید.
3. شمارش لنفوسیت و آزمایش کبد را قبل از شروع بررسی کنید.
4. معاینه چشم با OCT قبل و طی درمان انجام دهید.
5. معاینه پوست را قبل یا اوایل درمان فراموش نکنید.
6. از مصرف همزمان با مهارکننده‌های MAO جداً خودداری کنید.
7. در نارسایی کبدی خفیف تا متوسط، دوز را به یک روز در میان تنظیم کنید.
8. قطع ناگهانی ممنوع؛ خطر سندرم ریباند را به بیمار آموزش دهید.
9. بارداری را رد کنید و به زنان در سن باروری آموزش پیشگیری از بارداری تا ۳ ماه پس از قطع دارو بدهید.
10. پایش عفونت را تا ۳ ماه پس از قطع دارو ادامه دهید.

# Neurology Bulletin

Special Issue of Health News Magazine

Volume 4/36, February 2026

Row	Content of Bulletin	Page
1	Editor's note	1
2	A patient with multiple sclerosis presented with chronic headaches, a case report	3
3	Anti-LGI1 limbic encephalitis	7
4	What neurologists should consider when prescribing Siponimod	16
5	Hepatitis and CD20 drugs	23
6	What neurologists should consider when prescribing Ozanimod	27



# Iranian Neurology Bulletin

Special Issue of Health News Magazine



- ✓ Editor's note
- ✓ A patient with multiple sclerosis presented with chronic headaches, a case report
- ✓ Anti-LGI1 limbic encephalitis
- ✓ What neurologists should consider when prescribing siponimod
- ✓ Hepatitis and CD20 drugs
- ✓ What neurologists should consider when prescribing ozanimod