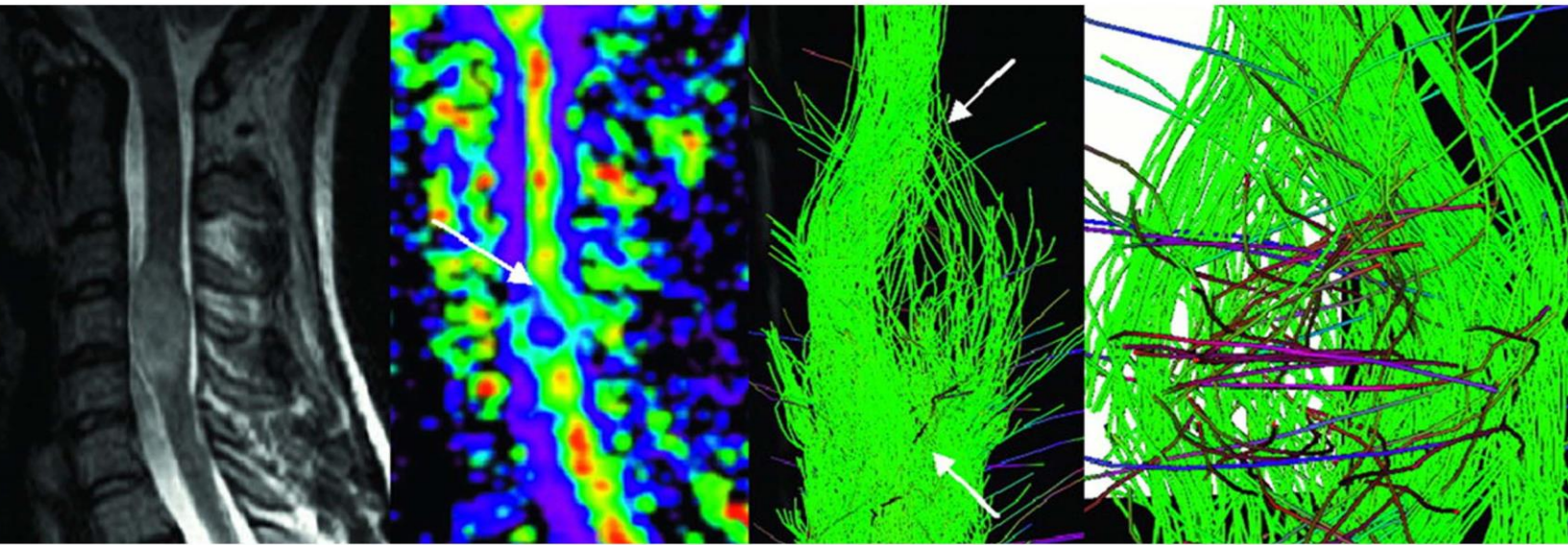


بولتن تازه‌های مغز و اعصاب

ویژه‌نامه مجله تازه‌های تندرستی



سخن سردبیر



نقش تصویربرداری تنسور دیفیوژن (DTI) و تراکتوگرافی نخاع در افتراق ضایعه دمیلینیزان تومورال گردنی از نئوپلازم‌های داخل نخاعی در مالتیپل اسکلروزس (RRMS): گزارش یک مورد
دکتر سعید شاه بیگی



مروری نوین بر انسفالیت‌های پارائتوپلاستیک از پاتوژنز مولکولی تا کاربرد بالینی معیارهای PNS-Care



مروری تطبیقی بر درمان پارکینسون از مدیریت علامتی تا بازسازی عصبی



آنچه نورولوژیست‌ها باید در خصوص نحوه تجویز "Cladribine" رعایت کنند



LICTOR[®]

Citicoline

Neuroprotection for Brain Health
Enhancement of Memory and Cognitive Function
Accelerated Recovery in Stroke and Traumatic Brain Injury



Repiva®

Rimegepant



From Shadow to Shine

کنترل موثر حملات حاد میگرن
پیشگیری از میگرن اپیزودیک در بزرگسالان

80 YEARS
در مسیر فردایی سالمتر



ردیف	فهرست عناوین	صفحه
۱	سخن سردبیر	۱
۲	نقش تصویربرداری تنسور دیفیوژن (DTI) و تراکتوگرافی نخاع در افتراق ضایعه دمیالینیزان تومورال گردنی از نئوپلازم های داخل نخاعی در مالتیپل اسکلروزس (RRMS): گزارش یک مورد دکتر سعید شاه بیگی	۴
۳	مروری نوین بر انسفالیت های پارانتوپلاستیک از پاتوژنز مولکولی تا کاربرد بالینی معیارهای PNS-Care	۱۱
۴	مروری تطبیقی بر درمان پارکینسون از مدیریت علامتی تا بازسازی عصبی	۳۳
۵	آنچه نورولوژیست ها باید در خصوص نحوه تجویز "Cladribine" رعایت کنند	۴۸

تازه های مغز و اعصاب



www.tazeha.site



دکتر سعید شاه بیگی

سخن سردبیر

Earth, ocean, air, beloved brotherhood!

If our great Mother has imbued my soul

With aught of natural piety to feel

Your love, and recompense the boon with mine;

«زمین، اقیانوس و هوا، ای برادریِ محبوب!

اگر مادرِ بزرگِ ما، طبیعت،

در جانم ذره ای از آن نیایش راستین خویش را دمیده باشد،

تا مهرِ شما را احساس کنم،

آن موهبت را با مهرِ خویش پاسخ می گویم.»

پرسی بیش شلی (۱۷۹۲-۱۸۲۲)

از منظومه «Alastor; or, The Spirit of Solitude»

پزشکی، بیش از آنکه مجموعه‌ای از دانسته‌ها باشد، سفری است در مسیر شناخت؛ سفری که در آن، هر بیمار روایتی تازه، هر تصویر، پرسشی نو و هر تشخیص، گامی دیگر به سوی حقیقت است. همان‌گونه که "شلی" طبیعت را با فروتنی مخاطب قرار می‌دهد، ما نیز در برابر پیچیدگی شگفت‌انگیز دستگاه عصبی، جز با مشاهد‌ای دقیق، ذهنی پرسشگر و تواضع علمی، راهی به کشف حقیقت نخواهیم یافت.

در شماره تیرماه ۱۴۰۵ بولتن «تازه‌های مغز و اعصاب»، چهار مقاله را با این امید تقدیم همکاران ارجمند می‌کنیم که بتوانند، هر یک به سهم خود، در روشن‌تر شدن بخشی از این مسیر دشوار و در عین حال دلنشین، سودمند باشند.

نخستین مقاله، همچون شماره‌های پیشین این بولتن، به معرفی یک مورد بالینی اختصاص دارد. بیماری جوان با تابلوی بالینی سازگار با مولتیپل اسکلروزیس که اگرچه معیارهای تشخیصی مک‌دونالد را برآورده می‌کرد، وجود ضایعه‌ای بزرگ و متسع همراه با ادم وسیع در طناب نخاعی گردنی، تشخیص را با چالشی جدی روبه‌رو ساخته بود. یافته‌های تصویربرداری اولیه، احتمال وجود تومورهای داخل نخاعی، از جمله آستروسیتوما یا اپاندیموما را مطرح می‌کرد. با بهره‌گیری از نظر تخصصی سرکار خانم دکتر دادگر، متخصص محترم رادیولوژی، انجام **Diffusion Tensor Imaging (DTI) و Tractography** درخواست شد و نتایج این بررسی‌ها نشان داد که ضایعه، در واقع یک ضایعه تومفکتیو دمیلینه‌کننده التهابی بوده است. این تجربه، فرصت مناسبی فراهم آورد تا در کنار شرح بیمار، به نقش ارزشمند تراکتوگرافی در افتراق ضایعات التهابی از تومورهای داخل نخاعی نیز بپردازیم؛ موضوعی که امیدواریم برای همکاران نورولوژیست، نورورادیولوژیست و دستیاران این رشته مفید و کاربردی باشد.

مایه خرسندی است که این گزارش، "سی‌امین" مورد از مجموعه مطالعات بالینی بیماری‌های نوروایمونولوژی است که طی ماه‌های گذشته در این بولتن منتشر شده است. از همکاران و استادان ارجمند صمیمانه دعوت می‌کنیم با نقدها، پیشنهادهای دیدگاه‌های ارزشمند خود، ما را در ارتقای هرچه

بیشتر کیفیت این مجموعه یاری رسانند. همچنین علاقه‌مندان می‌توانند تمامی این موارد را در بخش «مطالعات بالینی» پایگاه اینترنتی www.tazeha.site مطالعه کنند.

دومین مقاله، مروری بر انسفالیت‌های پارائتوپلاستیک است. در این نوشتار، ضمن بررسی انسفالیت‌های مرتبط با آنتی‌ژن‌های داخل سلولی و آنتی‌ژن‌های سطح سلولی، تازه‌ترین نشانگرهای تشخیصی، اهمیت آنها در پایش بیماران و نیز رویکردهای درمانی مبتنی بر شواهد مرور شده است.

مقاله سوم به جدیدترین درمان‌ها و داروهای بیماری پارکینسون اختصاص دارد؛ درمان‌هایی که افق‌های تازه‌ای را در مدیریت این بیماری گشوده‌اند و آشنایی با آنها می‌تواند در توسعه مراقبت از بیماران مبتلا به پارکینسون در کشور مؤثر باشد.

در **مقاله پایانی** نیز، نکات بالینی و کاربردی درباره داروی کلادربین مرور شده است؛ نکاتی که آگاهی از آنها می‌تواند در تصمیم‌گیری‌های درمانی روزمره و مراقبت بهتر از بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس راهگشا باشد.

امیدواریم مجموعه مطالب این شماره، افزون بر انتقال دانش، زمینه‌ساز گفت‌وگو، تبادل تجربه و شکل‌گیری پرسش‌های تازه در ذهن خوانندگان باشد؛ زیرا پیشرفت علم، بیش از آنکه حاصل پاسخ‌های قطعی باشد، زاییده پرسش‌های درست است.

با سپاس از همراهی همیشگی استادان، همکاران و خوانندگان گرامی، برای همه شما تندرستی، آرامش و توفیق روزافزون آرزو می‌کنم.

دکتر سعید شاه‌بیگی

سردبیر بولتن «تازه‌های مغز و اعصاب»



نقش تصویربرداری تنسور دیفیوژن (DTI) و تراکتوگرافی نخاع در افتراق ضایعه دمیلینیزان تومورال گردنی از نئوپلازم‌های داخل نخاعی در مالتیپل اسکلروزس (RRMS): گزارش یک مورد

دکتر سعید شاه بیگی^۱

۱. نورولوژیست و نوروایمونولوژی فلوشیپ UBC کانادا

چکیده

ضایعات تومورال نخاعی در مولتیپل اسکلروزیس نادر هستند و در تصویربرداری تشدید مغناطیسی معمولی ممکن است کاملاً مشابه تومورهای داخل نخاعی مانند آستروسیتوم یا اپاندیموم به نظر برسند. Diffusion Tensor Imaging و تراکتوگرافی نخاع، تکنیک‌های پیشرفته MRI هستند که با ارزیابی جهت و یکپارچگی فیبرهای سفید، اطلاعات فراتر از مورفولوژی ارائه می‌دهند و می‌توانند در افتراق ضایعات دمیلینه‌کننده از نئوپلاسم‌ها مؤثر باشند. در این گزارش، آقای ۳۷ ساله با بی‌حسی نیمه‌ای راست صورت، تاری دید و دوبینی که طی چند هفته بدون درمان بهبود یافته بودند، مراجعه کرد. معاینه عصبی و آزمایش‌های روتین طبیعی بود و Anti-MOG و Anti-AQP4 منفی گزارش شدند. MRI مغز ضایعات متعدد در نواحی اطراف بطنی، ژوکتاکورتیکال و اینفراتنتوریال را نشان داد که معیارهای انتشار در فضا را تأمین می‌کردند. وجود همزمان ضایعات با و بدون افزایش کنتراست، انتشار در زمان را اثبات نمود و تشخیص RRMS در همان مراجعه اول ممکن شد. در MRI گردنی، یک ضایعه بزرگ داخل نخاعی در سطح C4-C5 همراه با تورم واضح طناب مشاهده شد که از نظر تصویربرداری به شدت مشکوک به تومور بود. تصاویر تراکتوگرافی نشان دادند که مسیر طولی تراکت‌های نخاعی در تمام طول طناب حفظ شده است و در محل ضایعه، کاهش نسبی تراکم فیبرها دیده شد اما هیچگونه قطع کامل، جابه‌جایی واضح یا الگوی نفوذ و تخریب که معمولاً در تومورهای داخل نخاعی مشاهده می‌شود، وجود نداشت. در نقشه‌های Fractional Anisotropy نیز کاهش موضعی آنیزوتروپی دیده شد، اما معماری کلی ستون‌های سفید حفظ بود که با التهاب و دمیلیناسیون فعال همخوانی داشت تا تخریب نئوپلاستیک. این گزارش نشان می‌دهد که ضایعات تومورال نخاعی می‌توانند نخستین تظاهر RRMS بوده و تقلیدکننده تومورهای داخل نخاعی باشند. در حالی که در تومورها مسیر فیبرها دچار جابه‌جایی، نفوذ یا قطع می‌شود، در ضایعات دمیلینه‌کننده با حفظ نسبی اسکلت آکسونی، تراکت‌ها قابل پیگیری باقی می‌مانند. بنابراین استفاده از DTI و تراکتوگرافی در ضایعات مرزی و تومورال، اطلاعات تشخیصی ارزشمندی فراهم کرده و با تأیید ماهیت دمیلینه‌کننده، می‌تواند از انجام بیوپسی یا جراحی غیرضروری جلوگیری نماید.

کلمات کلیدی : تصویربرداری تنسور دیفیوژن، تراکتوگرافی، ضایعه دمیلینه‌کننده تومورال، نئوپلاسم داخل نخاعی، مالتیپل اسکلروزیس عودکننده -

بهبودیابنده، تشخیص افتراقی، طناب نخاعی، آنیزوتروپی کسری، معیارهای مک‌دونالد، یکپارچگی فیبرهای سفید

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) شایع‌ترین بیماری دمیلینه‌کننده سیستم عصبی مرکزی است که تشخیص آن بر اساس تظاهرات بالینی، MRI و معیارهای اصلاح‌شده McDonald انجام می‌شود. اگرچه ضایعات مغزی تومورال به خوبی شناخته شده‌اند، ضایعات تومورال نخاعی (Tumefactive spinal cord lesions) بسیار نادر هستند و ممکن است از نظر تصویربرداری به شدت مشابه تومورهای داخل نخاعی مانند آستروسیتوم یا اپاندیموم باشند.

در سال‌های اخیر، Diffusion Tensor Tractography (DTI) Imaging نخاع به عنوان تکنیک‌های پیشرفته MRI معرفی شده‌اند که قادرند جهت و یکپارچگی فیبرهای سفید نخاع را ارزیابی کنند. برخلاف MRI معمولی که تنها تغییرات مورفولوژیک را نشان می‌دهد، تراکتوگرافی اطلاعات عملکردی و میکروساختاری از دسته‌های عصبی فراهم می‌کند و می‌تواند در افتراق ضایعات دمیلینه‌کننده از تومورهای داخل نخاعی کمک‌کننده باشد.

در این مقاله بیماری معرفی می‌شود که ضایعه بزرگ گردنی وی از نظر MRI بسیار شبیه تومور داخل نخاعی بود، اما یافته‌های تراکتوگرافی در کنار معیارهای McDonald تشخیص RRMS را تأیید نمود.

معرفی بیمار

مرد ۳۷ ساله بدون سابقه بیماری نورولوژیک با شکایت از بی‌حسی نیمه راست صورت، تاری دید و دوبینی مراجعه نمود.

علائم حدود یک ماه قبل شروع شده بودند و بدون دریافت درمان اختصاصی طی چند هفته به طور کامل بهبود یافته بودند.

بیمار سابقه مصرف سیگار (یک پاکت در روز به مدت دو سال) داشت.

در سابقه خانوادگی:

- سرطان کولون در پدر
 - سرطان پستان در مادر
- وجود داشت.

معاینه نورولوژیک هنگام مراجعه کاملاً طبیعی بود.

بررسی‌ها آزمایشگاهی

CBC، ESR، CRP، ویتامین B12، تیروئید، آزمایش‌های روماتولوژی و کلاژن واسکولار همگی طبیعی بودند.

به دلیل وجود ضایعه طولانی نخاع، بررسی‌های افتراقی انجام شد.

- Anti-AQP4 (NMO-IgG): منفی
- Anti-MOG IgG: منفی

یافته‌های MRI

MRI مغز وجود ضایعات متعدد T2/FLAIR hyperintense در نواحی:

۱. Periventricular
۲. Juxtacortical / Subcortical
۳. Infratentorial

را نشان داد.

چند ضایعه دارای Gadolinium enhancement بودند، در حالی که سایر ضایعات Enhancement نداشتند.

انتشار در فضا (Dissemination in Space)

مطابق معیار McDonald، وجود ضایعات در بیش از دو ناحیه تیپیک MS شامل:

۱. Periventricular

۲. Juxtacortical

معیار DIS را تأمین می‌کرد.

انتشار در زمان (Dissemination in Time)

بر اساس معیارهای اصلاح‌شده McDonald، DIT می‌تواند بدون نیاز به حمله دوم نیز اثبات شود.

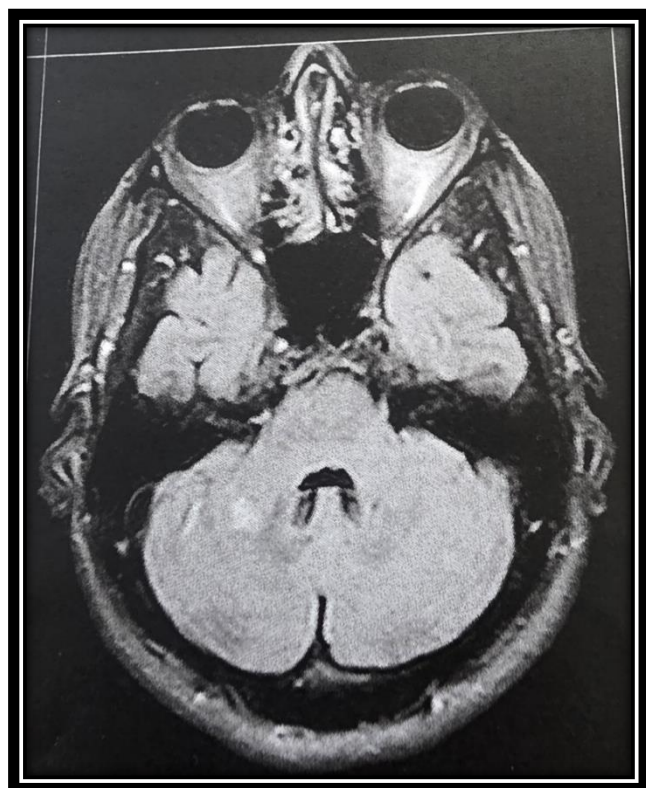
در این بیمار، وجود هم زمان:

- ضایعات Enhancing
- ضایعات Non-enhancing

در اولین MRI نشان دهنده ایجاد ضایعات در زمان‌های متفاوت بود و بنابراین DIT بدون نیاز به MRI مجدد یا حمله دوم مثبت محسوب شد. بنابراین بیمار در همان مراجعه نخست واجد معیارهای تشخیصی RRMS بود.

MRI نخاع

در MRI گردنی دو ضایعه مشاهده شد:



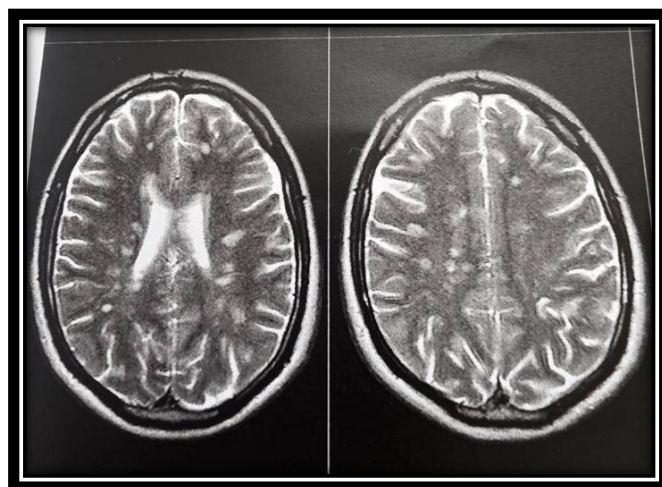
- ضایعه کوچک هیپرسیگنال در سطح C2
 - ضایعه بزرگ داخل نخاعی همراه با تورم واضح طناب نخاعی در C4-C5
- این ضایعه دوم باعث افزایش قطر طناب نخاعی شده بود و از نظر تصویربرداری احتمال:

۱. Astrocytoma

۲. Ependymoma

۳. Tumefactive demyelination

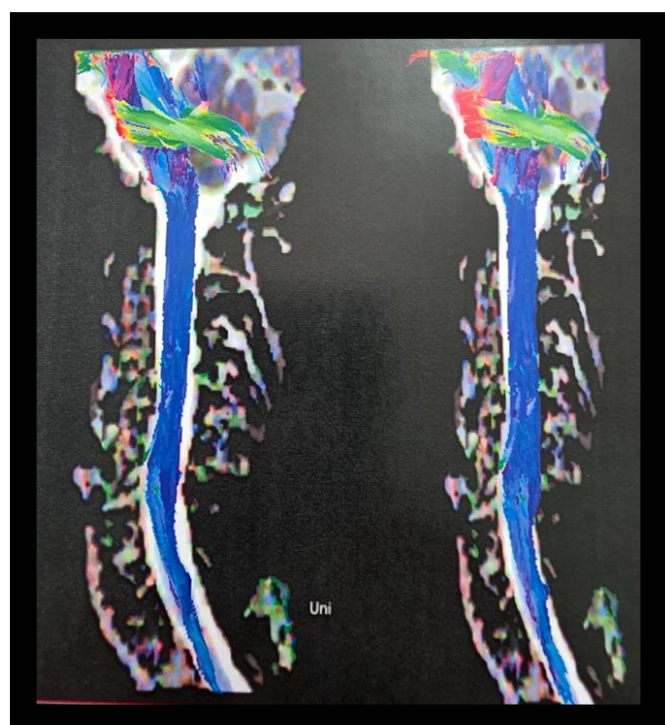
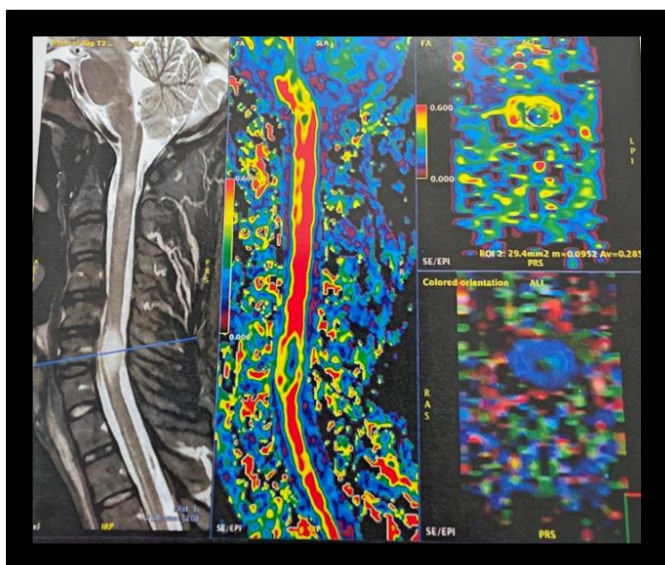
را مطرح می‌کرد.



به دلیل ظاهر غیرمعمول ضایعه، تصمیم به انجام Diffusion Tensor Imaging (DTI) و Tractography گرفته شد.



ستون‌های سفید حفظ شده بود که بیشتر با التهاب و دمیلیناسیون فعال مطابقت داشت تا تخریب نئوپلاستیک.



یافته‌های DTI و تراکتوگرافی

DTI بر پایه اندازه‌گیری انتشار ناهمسان گرد (Anisotropic Diffusion) مولکول‌های آب در امتداد آکسون‌ها عمل می‌کند. در بافت سفید سالم، حرکت آب عمدتاً در امتداد محور طولی آکسون‌ها انجام می‌شود و در نتیجه شاخص Fractional Anisotropy (FA) بالا باقی می‌ماند.

تراکتوگرافی با استفاده از بردارهای اصلی انتشار، مسیر دسته‌های عصبی را بازسازی می‌کند.

در این بیمار تصاویر تراکتوگرافی نشان دادند که:

- مسیر طولی تراکت‌های نخاعی در تمام طول طناب نخاعی حفظ شده است.

- در محل ضایعه C4-C5 کاهش نسبی تراکم فیبرها مشاهده می‌شود.

- هیچگونه قطع کامل (fiber interruption) دیده نمی‌شود.

- جابه‌جایی واضح دسته‌های عصبی به طرفین وجود ندارد.

- الگوی تخریب فشاری یا نفوذی که معمولاً در تومورهای داخل نخاعی مشاهده می‌شود، دیده نشد.

در نقشه‌های FA نیز کاهش موضعی آنیزوتروپی در محل ضایعه وجود داشت، اما معماری کلی

بحث

این کیس چند نکته آموزشی مهم دارد.

نخست، تشخیص RRMS در همان مراجعه اول صرفاً بر اساس معیارهای McDonald امکان‌پذیر بود، زیرا بیمار هم DIS و هم DIT را داشت.

نکته دوم، ظاهر تومورال ضایعه نخاعی بود. ضایعات بزرگ داخل نخاعی

(Tumefactive) در MS نسبتاً نادر هستند و معمولاً باعث نگرانی از وجود تومور می‌شوند.

از دیدگاه تصویربرداری، افتراق ضایعات دمیلینه‌کننده از تومورهای داخل نخاعی گاهی بسیار دشوار است، زیرا هر دو می‌توانند با موارد زیر همراه باشند:

- تورم نخاع

- افزایش سیگنال T2

- Enhancement

- افزایش قطر طناب نخاعی

در چنین شرایطی، DTI اطلاعاتی فراتر از MRI معمول ارائه می‌دهد.

در تومورهای داخل نخاعی، به‌ویژه آستروسیتوم‌ها، مسیر فیبرهای سفید معمولاً دچار یکی از سه الگو می‌شوند:

- Displacement

- Infiltration

- Interruption

در مقابل، در ضایعات دمیلینه‌کننده التهاب عمدتاً میلین را گرفتار می‌کند و اسکلت اصلی آکسون‌ها تا حد زیادی حفظ می‌شود. بنابراین مسیرهای سفید در تراکتوگرافی اغلب قابل پیگیری باقی می‌مانند.

یافته‌های بیمار حاضر دقیقاً با همین الگو مطابقت داشت؛ یعنی حفظ پیوستگی تراکت‌ها همراه با کاهش نسبی FA، که احتمال ضایعه دمیلینه‌کننده را تقویت و احتمال تومور را کاهش داد.

هرچند تراکتوگرافی هنوز جایگزین MRI استاندارد یا قضاوت بالینی نیست، اما در ضایعات مرزی و تومورال می‌تواند ابزار ارزشمندی برای تصمیم‌گیری درمانی باشد و احتمال انجام بیوپسی یا جراحی غیرضروری را کاهش دهد.

نتیجه‌گیری

این گزارش نشان می‌دهد که ضایعات تومورال نخاعی (Tumefactive) می‌توانند نخستین تظاهر RRMS باشند و از نظر MRI به شدت تقلیدکننده تومورهای داخل نخاعی باشند. در چنین شرایطی، استفاده از DTI و تراکتوگرافی

typical periventricular and juxtacortical brain lesions, simultaneous enhancing and non-enhancing lesions fulfilling dissemination in time, negative AQP4-IgG and MOG-IgG antibodies, and preservation of longitudinal spinal cord tracts on DTI tractography without significant displacement or interruption of fibers.

می‌تواند با نشان دادن حفظ پیوستگی فیبرهای سفید و فقدان جابه‌جایی یا قطع واضح تراکت‌ها، اطلاعات تشخیصی ارزشمندی در افتراق دمیالیناسیون از نئوپلاسم فراهم کند.

جدول ۱: معیارهای MRI و DTI - تراکتوگرافی برای تشخیص افتراقی ضایعات دمیالیناز تومفکتیو نخاع از تومورهای داخل نخاع و بیماری‌های التهابی نخاع

ویژگی تصویربرداری	MS/Tumefactive lesion	NMOSD	MOG	آستروسیتوما اپاندیموما
سن شایع	۲۰-۴۵ سال	۳۰-۵۰ سال	هر سنی، اغلب جوان‌تر	کودکان و بالغین جوان
طول ضایعه نخاعی	کوتاه > ۲ مهره در موارد تومورال: ۲-۳ مهره	طولانی > ۳ مهره	اغلب طولانی، گاهی چند قطعه	معمولاً طولانی و پیشرونده
محل ضایعه در مقطع عرضی	خللی یا لترال، نامتقارن	مرکزی / خاکستری / مرکزی	مرکزی یا درگیری خاکستری	مرکزی یا منتشر
الگوی Enhancement	Patchy / incomplete ring / nodular	Cloud-like یا منتشر	متغیر، گاهی حلقوی	همگن یا ناهمگن، اغلب پایدار
ضایعات تیبیک مغزی MS	Periventricular, subcortical, infratentorial	معمولاً غیر اختصاصی یا غایب	ممکن است cortical / fluffy باشد	غایب
AQP4-IgG	منفی	اغلب مثبت	منفی	منفی
MOG-IgG	منفی	منفی	مثبت	منفی
DTI: Fractional Anisotropy (FA)	کاهش خفیف تا متوسط	کاهش متوسط	کاهش متوسط	کاهش شدید
DTI: Mean Diffusivity (MD)	طبیعی یا کمی افزایش یافته	افزایش یافته	افزایش یافته	اغلب افزایش واضح
Tractography: پیوستگی تراکت‌ها	حفظ نسبی	حفظ نسبی	حفظ نسبی	قطع یا از دست رفتن فیبرها
Tractography: جابه‌جایی تراکت‌ها	ندارد یا خفیف دارد	ندارد	ندارد	واضح و نامتقارن
Tractography: الگوی غالب	Preserved longitudinal fiber	Edematous but preserved fiber	Preserved fibers with reduced density	Displacement / infiltration / interruption
تطابق با بیمار حاضر	بسیار زیاد	کم	کم	کم

As summarized in Table 1, the present case demonstrated several imaging characteristics favoring a demyelinating process rather than an intramedullary neoplasm, including the presence of



مروری نوین بر انسفالیت‌های پارائئوپلاستیک

از پاتوژنز مولکولی تا کاربرد بالینی معیارهای PNS-Care

چکیده

انسفالیت‌های پارائئوپلاستیک، زیرگروهی از سندرم‌های نورولوژیک پارائئوپلاستیک (PNS)، پاسخ‌های ایمنی نابجایی هستند که در نتیجه واکنش متقاطع علیه آنتی‌ژن‌های عصبی بیان شده توسط سلول‌های توموری ایجاد می‌شوند. درک این اختلالات در سال‌های اخیر با شناسایی آنتی‌بادی‌های جدید، پیشرفت در روش‌های تشخیصی و ظهور عوارض ناشی از مهارکننده‌های ایمنی چک‌پوینت (ICIs)، دستخوش تحول اساسی شده است. از منظر پاتوژنز، دو مکانیسم متمایز شامل آسیب سلولی با واسطه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک همراه با آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های داخل سلولی (گروه پرخطر)، و اختلال عملکرد نورونی قابل برگشت با واسطه آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول عصبی (گروه با خطر متوسط) شناسایی شده‌اند. شایع‌ترین فنوتیپ بالینی، انسفالیت لیمبیک است که با اختلال حافظه کوتاه‌مدت، تشنج و علائم روانپزشکی تظاهر می‌یابد. معیارهای تشخیصی به‌روز شده PNS-Care (۲۰۲۱) با رویکردی مبتنی بر ریسک‌سنجی فنوتیپ و آنتی‌بادی، حساسیت تشخیصی را به ۹۳٪ و ویژگی را به ۱۰۰٪ در مقایسه با معیارهای پیشین ارتقا داده‌اند. تشخیص زودهنگام، رویکرد تهاجمی در کنترل تومور و ایمونوتراپی هدفمند، برای بهبود پیامدهای این بیماران حیاتی است.

کلمات کلیدی : انسفالیت پارائئوپلاستیک، معیارهای PNS-Care، آنتی‌بادی‌های آنتی‌نورونال، مهارکننده‌های ایمنی چک‌پوینت، بیومارکرهای عصبی، انسفالیت لیمبیک، ایمونوتراپی هدفمند

نکات کلیدی بالینی (Key Points)

- تشخیص زودهنگام انسفالیت پارائئوپلاستیک، کلید بهبود پیامد است. این بیماری اغلب با اختلالات روانپزشکی اولیه اشتباه گرفته می‌شود. هر بیمار با شروع حاد یا تحت‌حاد اختلال حافظه کوتاه‌مدت، تشنج‌های جدید به‌ویژه با منشأ تمپورال، یا تغییرات شخصیتی همراه با علائم سیستمیک، نیاز به بررسی فوری از نظر PNS دارد. تأخیر در تشخیص با افزایش موربیدیتی و مورتالیتی همراه است.

- معیارهای PNS-Care (۲۰۲۱) جایگزین معیارهای قبلی شده‌اند و با حساسیت ۹۳٪ و ویژگی ۱۰۰٪، نسبت به معیارهای ۲۰۰۴ که حساسیت تنها ۶۷٪ داشتند، برتری چشمگیری دارند. شروع درمان نباید تا تأیید نهایی آنتی‌بادی به تأخیر بیفتد؛ موارد با درجه «محتمل» و حتی «ممکن» نیز باید با همان جدیت موارد «قطعی» مدیریت شوند، چراکس تأخیر در درمان با آسیب‌پذیری بیشتر بافت عصبی همراه است.

- دو مکانیسم پاتوژنتیک متمایز، دو رویکرد درمانی متفاوت را ایجاب می‌کنند. در گروه پرخطر که آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های

داخل سلولی نظیر Anti-Hu، Yo، Ri، Ma2 و CRMP5 هستند، آسیب با واسطه لنفوسیت‌های CD8⁺ T رخ می‌دهد و پاسخ به ایمونوتراپی ضعیف‌تر بوده و کنترل سریع تومور اهمیت حیاتی دارد. در گروه با خطر متوسط که آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول نظیر NMDAR، LGI1، CASPR2 و GABABR هستند، اختلال عملکرد قابل‌برگشت با واسطه آنتی‌بادی رخ می‌دهد و پاسخ به ایمونوتراپی بهتر است.

- انسفالیت لیمبیک به‌عنوان شایع‌ترین فنوتیپ، با تریاد بالینی اختلال حافظه کوتاه‌مدت، تشنج به‌ویژه تشنج لوب تمپورال، و تغییرات روانپزشکی و شخصیتی تظاهر می‌یابد. درگیری آمیگدال با اختلالات عاطفی و رفتار پرخاشگرانه همراه است و درگیری هیپوتالاموس اشتها و لیبیدو را مختل می‌کند.

- بیومارکرهای نوین مانند نوروفیلانت زنجیره سبک (NfL)، C4d به‌عنوان نشانگر فعال‌سازی کمپلمان، و شاخص یکپارچگی Cell-free DNA (cfDI) در حال ورود به عرصه بالینی هستند. افزایش سطح NfL با عدم پاسخ به درمان و پیامد ضعیف‌تر همراه است. C4d بالاترین دقت

تشخیصی را برای شناسایی تومور زمینه‌ای در زمان تشخیص انسفالیت خودایمن نشان داده است.

- مهارکننده‌های ایمنی چک‌پوینت چالش جدیدی را ایجاد کرده‌اند. انسفالیت مرتبط با ICI در ۱ تا ۵ درصد بیماران رخ می‌دهد. آنتی‌بادی‌های عصبی اختصاصی تنها در زیرگروهی از این بیماران یافت می‌شوند و پاسخ به کورتیکواستروئید متغیر است. موارد مقاوم به کورتیکواستروئید همچنان یک چالش بالینی مهم محسوب می‌شوند.

- اصول درمانی کلیدی شامل شروع فوری متیل‌پرینیزولون وریدی با دوز ۱ گرم روزانه به مدت ۳ تا ۵ روز بلافاصله پس از رد عفونت است. ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) به دلیل تحمل‌پذیری بهتر و سهولت تجویز، به‌ویژه در بیماران دارای اختلالات رفتاری، نسبت به پلاسمافرز ترجیح داده می‌شود. در موارد شدید با وضعیت صرعی یا دیس‌اتونومی شدید، ترکیب کورتیکواستروئید و IVIG یا پلاسمافرز توصیه می‌شود. در صورت عدم پاسخ در عرض ۲ تا ۴ هفته، ریتوکسیماب در موارد با واسطه آنتی‌بادی

یا سیکلوفسفامید در موارد با واسطه سلول T به‌عنوان درمان خط دوم در نظر گرفته می‌شوند.

- درمان قطعی بدخیمی زمینه‌ای اصلی‌ترین رکن درمان است و کنترل تومور حتی از ایمونوتراپی مؤثرتر عمل می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که بهبودی نورولوژیک بدون کنترل تومور به‌ندرت حاصل می‌شود.

- در بررسی‌های پاراکلینیک، MRI با وزنی T2 و FLAIR ممکن است تا چند هفته پس از شروع علائم نرمال باشد و تکرار آن توصیه می‌شود. مایع مغزی-نخاعی معمولاً پلئوسیتوز لنفوسیتی، افزایش پروتئین و باندهای الیگوکلونال نشان می‌دهد و رد عفونت و سلول‌های بدخیم ضروری است. الکتروانسفالوگرافی امواج تیز و آهسته در نواحی تمپورال را نشان می‌دهد و الگوی Extreme Delta Brush در آنسفالیت ضد NMDAR مشخصه است. FDG-PET/CT در تشخیص بدخیمی‌های پنهان، به‌ویژه زمانی که تومور اولیه با روش‌های استاندارد قابل شناسایی نیست، نقش کلیدی دارد.

- آنتی‌بادی (Anti-Hu (ANNA-1 با سرطان ریه سلول کوچک (SCLC)، Anti-Yo (PCA-1 با

توجه به شدت و مرگ‌ومیر بالا، از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است.

پاتوژنز این اختلالات بر اساس مفهوم «واکنش ایمنی متقاطع» (Cross-reactivity) تبیین می‌شود، به این معنا که آنتی‌ژن‌های توموری که به‌صورت نابجا توسط سلول‌های بدخیم بیان می‌شوند، ساختاری مشابه با آنتی‌ژن‌های سیستم عصبی دارند. این شباهت ساختاری منجر به شکست تحمل ایمنی و فعال‌سازی لنفوسیت‌های خودواکنشگر می‌شود که متعاقباً به بافت عصبی حمله می‌کنند. بسته به اینکه آنتی‌ژن هدف در داخل سلول عصبی قرار داشته باشد یا بر روی سطح غشای سلولی، مکانیسم آسیب متفاوت خواهد بود و این تفاوت مکانیسمی، پیامدهای بالینی و درمانی مهمی به همراه دارد.

با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه، انسفالیت‌های پارائئوپلاستیک همچنان با چالش‌های تشخیصی و درمانی متعددی مواجه هستند. میزان بالای مرگ‌ومیر و ناتوانی دائمی در بیماران مبتلا، ضرورت تشخیص زودهنگام و رویکرد درمانی تهاجمی و چندتخصصی را بیش از پیش آشکار می‌سازد. در این مقاله مروری نوین، آخرین دستاوردهای علمی در زمینه پاتوژنز مولکولی، رویکردهای تشخیصی مبتنی بر معیارهای به‌روز،

سرطان تخمدان و پستان، Anti-Ma2 با تومورهای بیضه در مردان جوان، Anti-NMDAR با تراتوم تخمدان (اگرچه بیشتر موارد غیرپارائئوپلاستیک هستند)، و Anti-LGI1 و CASPR2 با تیموما و تومورهای عصبی‌اندوکرین همراه هستند.

مقدمه

انسفالیت‌های پارائئوپلاستیک به عنوان تظاهرات عصبی ناشی از پاسخ ایمنی علیه بدخیمی‌های پنهان یا آشکار، یکی از چالش‌برانگیزترین حوزه‌های نورولوژی بالینی محسوب می‌شوند. این اختلالات که زمانی بسیار نادر تلقی می‌شدند، امروزه به‌دلیل شناسایی آنتی‌بادی‌های جدید، دسترسی گسترده‌تر به آزمایش‌های تشخیصی پیشرفته و افزایش موارد مرتبط با مهارکننده‌های ایمنی چک‌پوینت، با فراوانی بیشتری تشخیص داده می‌شوند. بر اساس داده‌های جمعیت‌شناختی جدید، بروز PNS رو به افزایش است که عمدتاً به بهبود تشخیص و گسترش استفاده از ICIs نسبت داده می‌شود. انسفالیت شایع‌ترین عارضه نورولوژیک ناشی از ICIs در سیستم عصبی مرکزی است و با

بیومارکرهای نوین و اصول درمانی این اختلالات با تأکید بر نکات قابل‌کاربرد در بالین برای نورولوژیست‌ها ارائه می‌شود.

اپیدمیولوژی و اهمیت بالینی

برآوردهای اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که شیوع PNS حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر-سال است و حدود ۱ در هر ۳۰۰ بیمار سرطانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با این حال، این ارقام احتمالاً کمتر از میزان واقعی هستند، چراکه بسیاری از موارد خفیف یا آتیپیک تشخیص داده نمی‌شوند. شایع‌ترین بدخیمی‌های همراه با PNS شامل سرطان ریه سلول کوچک (SCLC)، سرطان تخمدان، سرطان پستان، تیموما، لنفوم هوچکین و تومورهای سلول ژرمینال بیضه هستند.

بروز PNS در بیماران با برخی تومورها به‌طور قابل‌توجهی بیشتر است. برای مثال، آنتی‌بادی Anti-Hu در حدود ۱۶ درصد از بیماران مبتلا به SCLC شناسایی می‌شود، اگرچه تنها بخش کوچکی از این بیماران علائم PNS را نشان می‌دهند. این مشاهدات نشان می‌دهد که وجود آنتی‌بادی به‌تنهایی برای ایجاد بیماری کافی نیست و عوامل دیگری نظیر ویژگی‌های ژنتیکی

میزبان، ویژگی‌های ژنومیک تومور و وضعیت سد خونی-مغزی در بروز تظاهرات بالینی نقش دارند.

افزایش اخیر در موارد PNS عمدتاً به دو عامل نسبت داده می‌شود. اول، شناسایی آنتی‌بادی‌های جدید علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول عصبی که طیف وسیع‌تری از بیماران را شامل می‌شود. دوم، استفاده گسترده از مهارکننده‌های ایمنی چک‌پوینت در درمان بدخیمی‌های مختلف که با فعال‌سازی سیستم ایمنی، می‌توانند باعث بروز سندرم‌های پارانتوپلاستیک در بیمارانی شوند که قبلاً پاسخ ایمنی خاموش علیه آنتی‌ژن‌های عصبی داشته‌اند.

سیر بالینی PNS به‌طور معمول تحت‌حادث است، با پیشرفت علائم طی روزها تا هفته‌ها، هرچند موارد با شروع حاد نیز گزارش شده است. بدون درمان، بسیاری از اشکال PNS پیشرونده بوده و به ناتوانی شدید یا مرگ منجر می‌شوند. با تشخیص و درمان به‌موقع، به‌ویژه در گروه با آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول، بهبودی قابل‌توجهی قابل‌حصول است.

طبقه‌بندی پاتوژنتیک و ایمونوبیولوژی

درک عمیق مکانیسم‌های ایمونوپاتوژنتیک این اختلالات برای تشخیص و درمان آن‌ها ضروری است. بر اساس نوع آنتی‌ژن هدف، محل آنتی‌ژن در سلول عصبی و مکانیسم آسیب، دو گروه اصلی متمایز می‌شوند که این طبقه‌بندی در معیارهای جدید PNS-Care با عناوین «آنتی‌بادی‌های پرخطر» و «آنتی‌بادی‌های با خطر متوسط» منعکس شده است.

گروه اول: آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های داخل سلولی (Onconeural Antigens)

این گروه که با آنتی‌بادی‌هایی مانند Anti-Hu (که با نام ANNA-1 نیز شناخته می‌شود)، Anti-Yo (PCA-1)، Anti-Ri (ANNA-2)، Anti-Ma2، Anti-CRMP5 و Anti-SOX1 مشخص می‌شوند، بیش از ۷۰ درصد موارد با بدخیمی همراهی دارند و به‌عنوان «گروه پرخطر» طبقه‌بندی می‌شوند.

مکانیسم اصلی آسیب در این گروه، تخریب سلولی با واسطه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+ است. مطالعات آسیب‌شناسی عصبی در

بیماران مبتلا به انسفالومیلیت پارائئوپلاستیک همراه با آنتی‌Hu، نفوذ گسترده لنفوسیت‌های CD8+ با مارکرهای سیتوتوکسیک را در بافت مغز نشان داده است که در تماس نزدیک با نورون‌های در حال تخریب قرار دارند. آنتی‌بادی‌های موجود در این گروه صرفاً نشانگر زیستی بوده و خود مستقیماً بیماری‌زا نیستند، بلکه نشان‌دهنده وجود پاسخ سلول‌های T خودایمن هستند. این یافته توضیح می‌دهد که چرا درمان‌هایی که صرفاً آنتی‌بادی‌ها را حذف می‌کنند (مانند پلاسمافرز) در این گروه کارایی کمتری دارند و نیاز به سرکوب سلول‌های T با عوامل قوی‌تری مانند سیکلوفسفامید وجود دارد.

در یک مطالعه کوهورت بزرگ از مرکز پزشکی مایو بر روی بیش از ۱۰۰۰ بیمار با PNS، شایع‌ترین آنتی‌بادی‌های شناسایی‌شده به ترتیب PCA1-Yo با فراوانی ۱۷ درصد، KLHL11-IgG با ۱۶ درصد، CRMP5-IgG با ۱۴ درصد و Anti-Hu با ۱۲ درصد بودند. تنوع جغرافیایی نیز در شیوع آنتی‌بادی‌ها مؤثر است؛ برای مثال Anti-Yo در اروپا و آمریکای شمالی شایع‌تر از آسیا است.

گروه دوم: آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول عصبی

این گروه شامل آنتی‌بادی‌های علیه NMDAR، LGI1، CASPR2، GABABR، AMPAR و DPPX می‌شود. برخلاف گروه اول، در اینجا آنتی‌بادی‌ها خود بیماری‌زا بوده و از طریق اتصال به گیرنده‌های سطح سلول، باعث اختلال عملکرد نورونی قابل‌برگشت می‌شوند. به‌عنوان مثال، آنتی‌بادی‌های ضد NMDAR با اتصال به زیر واحد GluN1 گیرنده NMDA، باعث کاهش تعداد گیرنده‌های سطح سلول از طریق عارضه‌سازی (Cross-linking) و اندوسیتوز می‌شوند. این مکانیسم اختلال عملکردی، برخلاف تخریب سلولی در گروه اول، پتانسیل بهبودی کامل را در بسیاری از بیماران فراهم می‌کند.

همراهی با بدخیمی در این گروه کمتر شایع است. آنتی‌بادی ضد NMDAR در حدود ۴۰ درصد موارد با تراتوم تخمدان همراه است و در بقیه موارد ماهیت غیرپارائئوپلاستیک دارد. همراهی با بدخیمی در موارد با آنتی‌LGI1 و CASPR2 کمتر از ۲۰ درصد است و معمولاً با تیموما همراه است. آنتی‌بادی ضد GABABR در حدود ۵۰ درصد موارد با SCLC همراهی دارد و از این نظر بیشترین ریسک بدخیمی را در این گروه دارد.

نکته بالینی بسیار مهم این است که بسیاری از انسفالیت‌های خودایمن همراه با آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های سطح سلول عصبی می‌توانند در حضور یا عدم حضور بدخیمی بروز کنند و تشخیص پارائئوپلاستیک بودن یا نبودن آن‌ها صرفاً بر اساس وجود آنتی‌بادی تعیین نمی‌شود، بلکه نیازمند جستجوی سیستماتیک بدخیمی است.

از سوی دیگر، در برخی موارد، فنوتیپ بالینی و یافته‌های پاراکلینیک به‌شدت حاکی از PNS هستند اما آنتی‌بادی شناخته‌شده‌ای یافت نمی‌شود؛ این موارد با عنوان «PNS سرونکاتیو» شناخته می‌شوند و نیازمند پیگیری دقیق و جستجوی گسترده تومور هستند.

تظاهرات بالینی و فنوتیپ‌های اصلی

تظاهر بالینی انسفالیت‌های پارائئوپلاستیک متنوع است و به نوع آنتی‌بادی، منطقه درگیر سیستم عصبی و شدت پاسخ ایمنی بستگی دارد. بر اساس معیارهای PNS-Care 2021، فنوتیپ‌های بالینی بر اساس ریسک همراهی با بدخیمی به دو دسته اصلی پرخطر و با خطر متوسط تقسیم می‌شوند. درک این فنوتیپ‌ها به نورولوژیست کمک می‌کند تا در مواجهه با هر

بیمار، میزان سوءظن به PNS را تعیین کرده و سرعت و عمق بررسی‌های تشخیصی را تنظیم کند.

انسفالیت لیمبیک (Limbic Encephalitis)

انسفالیت لیمبیک شایع‌ترین تظاهر بالینی انسفالیت‌های پارانتوپلاستیک محسوب می‌شود. این سندرم با شروع تحت‌حاد (معمولاً کمتر از ۳ ماه) علائمی مانند اختلال حافظه کوتاه‌مدت، گیجی، تغییرات شخصیت، تشنج به‌ویژه تشنج با منشأ لوب تمپورال، توهم و اختلالات روانپزشکی تظاهر می‌یابد.

اختلال حافظه که بارزترین علامت است، عمدتاً از نوع پیش‌رونده و با درگیری هیپوکامپ دوطرفه ایجاد می‌شود. بیماران در یادآوری رویدادهای اخیر دچار مشکل می‌شوند، در حالی که حافظه دور معمولاً سالم می‌ماند. گیجی و حالت‌های اضطرابی اغلب همراه هستند و ممکن است با اختلالات رفتاری مانند پرخاشگری یا بی‌تفاوتی همراه شوند.

درگیری آمیگدال می‌تواند باعث اختلالات عاطفی شدید، رفتار پرخاشگرانه و اضطراب شود. درگیری هیپوتالاموس نیز اشتها، لیبیدو و تنظیم

خواب را مختل می‌کند و ممکن است با اختلالات اتونوم همراه باشد.

شایع‌ترین تومور همراه با انسفالیت لیمبیک پارانتوپلاستیک، سرطان ریه سلول کوچک (SCLC) است که معمولاً با آنتی‌بادی Anti-Hu همراهی دارد. در مردان جوان با متوسط سن ۴۰ سال، تومورهای سلول ژرمینال بیضه با آنتی‌بادی Anti-Ma2 علت شایع‌تری هستند. در زنان، انسفالیت لیمبیک با آنتی‌بادی Anti-Yo معمولاً با سرطان تخمدان یا پستان همراه است.

نکته مهم بالینی این است که انسفالیت لیمبیک می‌تواند تنها تظاهر PNS باشد یا بخشی از یک سندرم گسترده‌تر مانند انسفالومیلیت باشد که درگیری همزمان ساقه مغز، مخچه و نخاع را نیز شامل می‌شود.

سایر فنوتیپ‌های کلینیکی

انسفالیت ساقه مغز یا رومبנסفالیت (Rhombencephalitis) با علائمی مانند افتالمپلژی، دیس‌آرتری، دیس‌فاژی، آتاکسی، نیستاگموس و اختلالات تنفسی و قلبی-عروقی ناشی از درگیری مراکز حیاتی ساقه مغز تظاهر می‌یابد. این فنوتیپ اغلب با آنتی‌بادی‌های Anti-Ri، Anti-Ma2 و Anti-Hu همراهی دارد.

هوشیاری، تشنج‌های ژنرالیزه، اختلالات اتونوم شدید و کما تظاهر می‌یابد و معمولاً با آنتی‌بادی Anti-Hu همراه است.

رویکرد تشخیصی نوین: معیارهای PNS-Care (2021)

تشخیص انسفالیت پارانتوپلاستیک بر اساس تلفیقی از یافته‌های بالینی، پاراکلینیک و سرولوژیک صورت می‌گیرد. معیارهای تشخیصی PNS-Care که در سال ۲۰۲۱ توسط کنسرسیوم بین‌المللی متشکل از متخصصین نورولوژی، ایمونولوژی و انکولوژی منتشر شدند، جایگزین تعاریف قبلی «کلاسیک در برابر غیرکلاسیک» شده‌اند. این معیارها بر اساس رویکرد ریسک‌سنجی سه‌سطحی طراحی شده‌اند و با در نظر گرفتن هم‌زمان سه مؤلفه اصلی، امکان تشخیص با درجات مختلف قطعیت را فراهم می‌کنند.

مؤلفه اول، فنوتیپ بالینی است که بر اساس میزان همراهی با بدخیمی در مطالعات اپیدمیولوژیک، به سه دسته پرخطر، با خطر متوسط و کم‌خطر طبقه‌بندی می‌شود. فنوتیپ‌های پرخطر شامل انسفالومیلیت، انسفالیت لیمبیک، سندرم مخچه‌ای با پیشرفت

سندرم پارانتوپلاستیک اویسوکلونوس-میوکلونوس (OMS) با حرکات نامنظم و غیرارادی کره‌چشم به‌صورت هر دو جهت (اویسوکلونوس) همراه با انقباضات سریع و غیرارادی عضلات (میوکلونوس) و آتاکسی تظاهر می‌یابد. این سندرم در کودکان اغلب با نوروبلاستوم و در بزرگسالان با SCLC یا سرطان پستان همراهی دارد.

سندرم موروان (Morvan Syndrome) ترکیب نادری از انسفالیت لیمبیک، نورومیوتونی (انقباضات خودبه‌خودی عضلات با منشأ اعصاب محیطی)، اختلالات خواب شدید و علائم اتونوم مانند هیپرهیدروزیس و تاکی‌کاردی است. این سندرم تقریباً همیشه با آنتی‌بادی ضد CASPR2 همراهی دارد و همراهی با تیموما در حدود ۳۰ درصد موارد دیده می‌شود.

سندرم مخچه‌ای پارانتوپلاستیک با شروع تحت‌حاد آتاکسی شدید، دیس‌آرتری، نیستاگموس و دیسمتری تظاهر می‌یابد که اغلب با آنتی‌بادی Anti-Yo همراه است و پیش‌آگهی ضعیفی دارد.

انسفالیت منتشر یا انسفالومیلیت، **شدیدترین** فنوتیپ است که با درگیری گسترده سیستم عصبی مرکزی و علائمی مانند کاهش سطح

(Possible) و غیر-PNS. امتیاز قطعی یا محتمل (امتیاز ≤ 6) معیار اصلی تشخیص است.

در یک مطالعه اعتبارسنجی بزرگ بر روی ۴۸۴ بیمار با احتمال PNS که در چندین مرکز بین‌المللی انجام شد، معیارهای ۲۰۲۱ با آستانه قطعیت/محتمل، حساسیت ۹۳ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد را نشان دادند. این در حالی است که معیارهای قبلی از سال ۲۰۰۴ حساسیت ۶۷ درصد و ویژگی ۹۹ درصد داشتند. بهبود قابل توجه ۲۶ درصدی در حساسیت تشخیصی، اهمیت کاربرد بالینی معیارهای جدید را برای نورولوژیست‌ها برجسته می‌سازد، به‌ویژه در مواردی که فنوتیپ بالینی غیرکلاسیک است یا آنتی‌بادی‌های نادر شناسایی می‌شوند.

نکته بالینی بسیار کلیدی این است که موارد با درجه «محتمل» و حتی «ممکن» نیز باید با همان جدیت موارد «قطعی» مدیریت شوند. شروع درمان نباید تا تأیید نهایی آنتی‌بادی به تأخیر بیفتد، زیرا تأخیر درمان با آسیب غیرقابل جبران به بافت عصبی همراه است. این رویکرد تهاجمی مبتنی بر این واقعیت است که درمان سریع، به‌ویژه در گروه با آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های

سریع، سندرم اوپسوکلونوس-میوکلونوس، نوروپاتی حسی و سندرم لامبرت-ایتون هستند. فنوتیپ‌های با خطر متوسط شامل طیف وسیع‌تری از اختلالات هستند که همراهی کمتری با بدخیمی دارند.

مؤلفه دوم، نوع آنتی‌بادی شناسایی شده است که بر اساس میزان همراهی با بدخیمی، به دو دسته «پرخطر» (همراهی بیش از ۷۰ درصد) و «با خطر متوسط» (همراهی ۳۰ تا ۷۰ درصد) تقسیم می‌شوند. آنتی‌بادی‌های پرخطر عبارتند از Anti-Hu، Anti-CRMP5، Anti-Ri، Anti-Yo، Anti-Ma2 و Anti-SOX1. آنتی‌بادی‌های با خطر متوسط عبارتند از Anti-NMDAR، Anti-LGI1، Anti-CASPR2، Anti-GABABR و Anti-AMPAR.

مؤلفه سوم، همراهی با تومور است که تشخیص بدخیمی با همراهی اپیدمیولوژیک قوی با فنوتیپ و آنتی‌بادی مطرح می‌شود. تشخیص قطعی تومور نیازمند تأیید پاتولوژیک است.

بر اساس این سه مؤلفه، سیستمی از امتیازدهی طراحی شده است که امکان تشخیص در چهار سطح قطعیت را فراهم می‌کند: قطعی (Definite)، محتمل (Probable)، ممکن

سطح سلول، می‌تواند باعث بهبودی کامل شود، در حالی که درمان با تأخیر، حتی با وجود آنتی‌بادی مشابه، ممکن است با پیامد ضعیف‌تری همراه باشد.

بررسی‌های پاراکلینیک در تشخیص

در کنار معیارهای بالینی و سرولوژیک، بررسی‌های پاراکلینیک نقش حیاتی در تشخیص و پیگیری انسفالیت‌های پارائتوپلاستیک ایفا می‌کنند.

تصویربرداری تشدید مغناطیسی مغز با وزنی T2 و FLAIR، هیپراینتنسسته دوطرفه در ناحیه تمپورال داخلی شامل هیپوکامپ، آمیگدال، اینسولا و گاهی سینگولیت را به‌عنوان شایع‌ترین یافته نشان می‌دهد. نکته بسیار مهم این است که یافته‌های MRI ممکن است تا چند هفته پس از شروع علائم ظاهر نشوند و حتی در موارد قطعی نیز ممکن است نرمال باقی بمانند. بنابراین، تکرار MRI در صورت نرمال بودن اولیه و تداوم سوءظن بالینی توصیه می‌شود. در برخی موارد، تصویربرداری با تزریق ماده حاجب افزایش سیگنال را نشان می‌دهد که می‌تواند با شکستن سد خونی-مغزی همراه باشد. تکنیک‌های

پیشرفته‌تر مانند DWI و MRS نیز ممکن است اطلاعات بیشتری در مورد شدت آسیب بافتی ارائه دهند.

آزمایش مایع مغزی-نخاعی (CSF) معمولاً پلئوسیتوز لنفوسیتی (معمولاً بین ۱۰ تا ۱۰۰ سلول در میلی‌لیتر)، افزایش خفیف تا متوسط پروتئین (اغلب کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، افزایش سنتز ایمونوگلوبولین و باندهای الیگوکلونال را نشان می‌دهد. در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد، CSF می‌تواند نرمال باشد. رد عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های بدخیم در مایع مغزی-نخاعی از اقدامات ضروری در بررسی افتراقی است. جستجوی آنتی‌بادی‌های عصبی در CSF حساسیت بیشتری نسبت به سرم دارد، به‌ویژه در موارد با آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول.

الکتروانسفالوگرافی (EEG) امواج تیز و آهسته در نواحی تمپورال را به‌عنوان شایع‌ترین یافته نشان می‌دهد. وجود الگوی Extreme Delta Brush که به‌صورت ترکیبی از امواج دلتای سریع همراه با ریتم تیز بر روی آن است، اگرچه اختصاصی نیست، اما به‌شدت با انسفالیت ضد

NMDAR مرتبط است. پایش طولانی مدت EEG برای تشخیص تشنج‌های تحت‌بالینی و وضعیت صرعی غیرتشنجی که در این بیماران شایع است، اهمیت دارد.

توموگرافی با گسیل پوزیترون (FDG-PET/CT) کل بدن در تشخیص بدخیمی‌های پنهان، به‌ویژه زمانی که تومور اولیه با روش‌های استاندارد مانند CT اسکن یا اولتراسوند قابل شناسایی نیست، نقش کلیدی دارد. FDG-PET/CT می‌تواند تومورهایی با اندازه کوچک، تومورهای با متابولیسم بالا و متاستازهای اولیه را شناسایی کند. حساسیت این روش در تشخیص تومورهای همراه با PNS حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد گزارش شده است، اما دقت آن به نوع تومور و فعالیت متابولیک آن بستگی دارد.

بررسی آنتی‌بادی‌های اختصاصی در سرم و مایع مغزی-نخاعی با استفاده از روش‌های سلول‌محور (Cell-Based Assay یا CBA) و ایمونوهیستوشیمی، سنگ بنای تشخیص قطعی است. CBA به‌عنوان استاندارد طلایی، حساسیت و ویژگی بسیار بالایی دارد و امکان تشخیص آنتی‌بادی‌های مختلف علیه پروتئین‌های سطح سلول را فراهم می‌کند. روش‌های غربالگری اولیه مانند ایمونوهیستوشیمی بافت مخچه یا

ایمونوبلاتینگ نیز ممکن است مورد استفاده قرار گیرند، اما تأیید نهایی با CBA صورت می‌گیرد. بررسی هم‌زمان سرم و CSF در موارد با سوءظن بالینی بالا اما آنتی‌بادی منفی سرمی، حساسیت تشخیصی را افزایش می‌دهد.

بیومارکرهای نوین در تشخیص و پایش

پیشرفت‌های اخیر در حوزه بیومارکرهای قابل‌حل، افق‌های جدیدی را در تشخیص، پایش فعالیت بیماری و پیش‌بینی پاسخ به درمان در انسفالیت‌های پارائئوپلاستیک گشوده است. این بیومارکرها که عمدتاً از سرم یا مایع مغزی-نخاعی قابل اندازه‌گیری هستند، می‌توانند در شرایطی که تشخیص قطعی آنتی‌بادی به‌دلایل فنی یا زمانی میسر نیست، به نورولوژیست در تصمیم‌گیری کمک کنند.

نوروفیلانمنت زنجیره سبک (NfL) یک پروتئین اسکلت سلولی عصبی است که در نتیجه آسیب آکسونی در مایع مغزی-نخاعی و سپس در سرم آزاد می‌شود. سطح سرمی NfL در انسفالیت‌های ناشی از ICIs و همچنین در PNS کلاسیک افزایش می‌یابد. اگرچه این بیومارکر اختصاصی PNS نیست و در بسیاری از اختلالات

نورودژنراتیو نیز افزایش می‌یابد، اما می‌تواند به‌عنوان آزمایش غربالگری برای اولویت‌بندی بیماران نیازمند ارزیابی تخصصی نورولوژیک مفید باشد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که افزایش سطح NfL در سرم و مایع مغزی-نخاعی با شدت آسیب عصبی، عدم پاسخ به درمان و پیامد ضعیف‌تر در انسفالیت‌های ناشی از ICIs همراه است. پایش سریال NfL می‌تواند در ارزیابی پاسخ به درمان و تشخیص عود بیماری مفید باشد.

پروتئین S100B که عمدتاً توسط سلول‌های گلیال تولید می‌شود، بیومارکر دیگری است که سطح آن در آسیب‌های حاد مغزی افزایش می‌یابد. در انسفالیت‌های پارانتوپلاستیک، افزایش S100B نشان‌دهنده فعال‌سازی آستروسیت‌ها و آسیب گلیال است و ممکن است با شدت بیماری همبستگی داشته باشد. با این حال، اختصاصیت S100B کمتر از NfL است و در شرایط مختلف التهابی و ایسکمیک نیز افزایش می‌یابد.

بخش C4d کمپلمان، که به‌عنوان نشانگر فعال‌سازی کمپلمان کلاسیک شناخته می‌شود، در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. مطالعات جدید نشان داده‌اند که

سطح C4d در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به انسفالیت خودایمن، به‌ویژه در موارد پارانتوپلاستیک، به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. جالب‌ترین یافته این است که C4d بالاترین دقت تشخیصی را برای شناسایی تومور زمینه‌ای در زمان تشخیص انسفالیت خودایمن نشان داده است، با سطح زیر منحنی (AUC) معادل ۰.۸۱۸ که از سایر بیومارکرهای التهابی مانند نئوپترین و IL-6 عملکرد بهتری دارد. این بیومارکر می‌تواند در موارد سرونکاتیو که آنتی‌بادی اختصاصی شناسایی نمی‌شود، به نورولوژیست در تصمیم‌گیری برای انجام غربالگری گسترده تومور کمک کند.

Cell-free DNA (cfDNA) که قطعات DNA

آزاد شده از سلول‌های در حال مرگ هستند، در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به انسفالیت خودایمن افزایش می‌یابد. شاخص یکپارچگی cfDNA (cfDI) که نسبت قطعات بلند به کوتاه cfDNA را نشان می‌دهد، در موارد پارانتوپلاستیک به‌طور قابل‌توجهی بالاتر است و

حاکمی از غلبه مرگ سلولی نکروتیک بر آپوپتوز است. این یافته با مکانیسم پاتوژنز در گروه پرخطر که آسیب با واسطه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک منجر به نکروز سلولی می‌شود، همخوانی دارد. cfDI می‌تواند به عنوان بیومارکر افتراقی بین موارد پارانتوپلاستیک و غیرپارانتوپلاستیک مورد استفاده قرار گیرد.

سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین-6 (IL-6)، فاکتور نکروز تومور آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) و اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) نیز در مایع مغزی-نخاعی و سرم بیماران افزایش می‌یابند. افزایش IL-6 در برخی بیماران با شدت بیماری و عدم پاسخ به درمان همراهی دارد و می‌تواند راهنمایی برای استفاده از درمان‌های ضد IL-6 مانند توکیلزوماب باشد. با این حال، اختصاصیت این سایتوکین‌ها پایین است و در بسیاری از اختلالات التهابی دیگر نیز افزایش می‌یابند.

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، هنوز کمبود بیومارکرهای اختصاصی و معتبر برای پایش فعالیت بیماری، پیش‌بینی پاسخ به درمان و تشخیص زودهنگام عود وجود دارد. تحقیقات آینده باید بر روی اعتبارسنجی این بیومارکرها در کوهورت‌های بزرگ و متنوع و توسعه بیومارکرهای ترکیبی با دقت بالاتر متمرکز شود.

چالش جدید: انسفالیت ناشی از مهارکننده‌های ایمنی چک‌پوینت

مهارکننده‌های ایمنی چک‌پوینت (Immune Checkpoint Inhibitors یا ICIs) که شامل آنتی‌بادی‌های ضد CTLA-4 (مانند اپیلیوموماب)، ضد PD-1 (مانند نپولوماب و پمبرولیزوماب) و ضد PD-L1 (مانند آترولیزوماب) هستند، انقلابی در درمان بدخیمی‌های مختلف ایجاد کرده‌اند. این داروها با مهار مکانیسم‌های سرکوب‌کننده ایمنی که به‌طور طبیعی از پاسخ‌های خودایمن جلوگیری می‌کنند، سیستم ایمنی را برای حمله به سلول‌های توموری فعال می‌سازند. با این حال،

همین مکانیسم می‌تواند منجر به فعال‌سازی پاسخ‌های خودایمن علیه بافت‌های طبیعی از جمله سیستم عصبی شود. این عوارض با عنوان عوارض نورولوژیک ناشی از ایمنی مهارکننده‌های چک‌پوینت (n-irAEs) شناخته می‌شوند.

انسفالیت مرتبط با ICI یکی از جدی‌ترین و چالش‌برانگیزترین n-irAEs است که در حدود ۱ تا ۵ درصد بیماران دریافت‌کننده ICIs رخ می‌دهد. بروز این عارضه با ترکیب درمانی (به‌ویژه ترکیب ضد CTLA-4 و ضد PD-1) و نوع بدخیمی زمینه‌ای مرتبط است. شیوع آن در بیماران با ملانوما، SCLC و سرطان کلیه بیشتر گزارش شده است. میزان مرگ‌ومیر انسفالیت ناشی از ICI حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد است که از PNS خودبه‌خود بالاتر است و اهمیت تشخیص و مدیریت سریع آن را برجسته می‌سازد.

فنوتیپ بالینی انسفالیت ناشی از ICI می‌تواند بسیار متنوع باشد و از انسفالیت لیمبیک کلاسیک تا آنسفالوپاتی منتشر، اختلالات حرکتی، سندرم مخچه‌ای و مننژیت را شامل شود. نکته مهم این است که این فنوتیپ‌ها

می‌توانند با PNS خودبه‌خود همپوشانی داشته باشند و تشخیص افتراقی آنها دشوار است.

آنتی‌بادی‌های عصبی اختصاصی تنها در زیرگروهی از بیماران با انسفالیت ناشی از ICI یافت می‌شوند. شایع‌ترین آنتی‌بادی‌های شناسایی‌شده، آنتی‌بادی‌های مرتبط با PNS کلاسیک مانند Anti-Hu، Anti-Yo، Anti-Ma2 و Anti-CRMP5 هستند که عمدتاً در سندرم‌های کانونی یافت می‌شوند و با پیامدهای ضعیف‌تر همراه‌اند. در مقابل، بسیاری از بیماران با آنسفالوپاتی منتشر، آنتی‌بادی شناسایی‌شده‌ای ندارند که نشان‌دهنده مکانیسم‌های پاتوژنتیک دیگر مانند فعال‌سازی مستقیم سلول‌های T یا سایتوکین‌ها است.

پاسخ به درمان در انسفالیت ناشی از ICI متغیر است. کورتیکواستروئیدها با دوز بالا خط اول درمان هستند، اما حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران پاسخ ضعیف یا عدم پاسخ نشان می‌دهند. در موارد مقاوم به کورتیکواستروئید، استفاده از عوامل سرکوب‌کننده ایمنی قوی‌تر مانند IVIG، پلاسمافرز، ریتوکسیماب، سیکلوفسفامید یا

اساس نوع آنتی‌بادی، شدت علائم، وضعیت بالینی بیمار و نوع بدخیمی زمینه‌ای انجام شود.

کنترل تومور زمینه‌ای

درمان قطعی و مؤثر بدخیمی اصلی‌ترین و حیاتی‌ترین رکن درمان انسفالیت پارانتوپلاستیک است. شواهد گسترده نشان می‌دهد که کنترل تومور به‌تنهایی مؤثرتر از ایمونوتراپی است و می‌تواند منجر به بهبود تدریجی علائم نورولوژیک شود، به‌ویژه در مواردی که آسیب عصبی هنوز غیرقابل برگشت نشده است. در بیمارانی که بدخیمی قابل جراحی یا شیمی‌حساس است، شروع سریع درمان اختصاصی تومور توصیه می‌شود. در موارد با تومور غیرقابل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی یا درمان‌های هدفمند باید با همکاری انکولوژیست آغاز شود. نکته مهم این است که در برخی موارد، شروع ایمونوتراپی ممکن است پاسخ به درمان تومور را نیز بهبود بخشد، اما به‌طور کلی اولویت با کنترل تومور است. در بیمارانی که تومور قابل شناسایی نیست اما سوءظن بالینی و سرولوژیک قوی به PNS وجود

توکیلایزوماب ضروری است. تصمیم‌گیری در مورد قطع یا ادامه ICIs پیچیده است و باید به‌صورت موردی و با همکاری بین نورولوژیست و انکولوژیست صورت گیرد. در موارد شدید، قطع دائمی ICIs توصیه می‌شود.

چالش‌های مدیریتی در انسفالیت ناشی از ICI شامل عدم وجود بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان، نبود دستورالعمل‌های استاندارد برای درمان موارد مقاوم و تعادل بین سرکوب ایمنی و کنترل تومور است. تحقیقات آینده باید بر روی شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده ریسک بروز n-irAEs، توسعه بیومارکرهای پاسخ به درمان و طراحی کارآزمایی‌های بالینی اختصاصی برای این زیرگروه از بیماران متمرکز شود.

اصول مدیریت درمانی

مدیریت انسفالیت پارانتوپلاستیک نیازمند رویکرد چندتخصصی، تهاجمی و هماهنگ بین نورولوژیست، انکولوژیست و سایر متخصصین مرتبط است. اصول اصلی درمان شامل کنترل سریع تومور زمینه‌ای، سرکوب سیستم ایمنی و درمان علامتی است. انتخاب رژیم درمانی باید بر

دارد، غربالگری دوره‌ای با روش‌های تصویربرداری پیشرفته مانند FDG-PET/CT در فواصل ۳ تا ۶ ماهه توصیه می‌شود تا در صورت ظهور تومور، تشخیص به‌موقع داده شود.

ایمونوتراپی

ایمونوتراپی در انسفالیت پارائتوپلاستیک با هدف مهار پاسخ ایمنی نابجا و کاهش آسیب به بافت عصبی انجام می‌شود. انتخاب رژیم درمانی باید بر اساس نوع آنتی‌بادی (گروه پرخطر در برابر گروه با خطر متوسط) و شدت تظاهرات بالینی صورت گیرد.

در خط اول درمان، متیل‌پرنیزولون وریدی با دوز بالا (۱ گرم روزانه به مدت ۳ تا ۵ روز) باید بلافاصله پس از رد عفونت شروع شود. این رژیم پایه‌ای تمام رژیم‌های درمانی است. در موارد با پاسخ مطلوب، کاهش تدریجی دوز با کورتیکواستروئید خوراکی (با دوز اولیه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم پردنیزولون) و کاهش تدریجی طی چند هفته تا ماه توصیه می‌شود. با این حال، در بسیاری از بیماران، به‌ویژه در گروه

پرخطر، کورتیکواستروئید به‌تنهایی کافی نیست و نیاز به درمان‌های کمکی دارد.

ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) با دوز ۲ گرم بر کیلوگرم طی ۲ تا ۵ روز، به‌دلیل تحمل‌پذیری بهتر و سهولت تجویز، به‌ویژه در بیماران با اختلالات رفتاری شدید که همکاری در انجام پلاسمافرز دشوار است، به‌عنوان گزینه ارجح نسبت به پلاسمافرز در نظر گرفته می‌شود. مکانیسم اثر IVIG شامل خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا، مهار فعال‌سازی کمپلمان و تعدیل عملکرد سلول‌های T و B است. پلاسمافرز (تعویض پلاسما) با حذف فیزیکی آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا و سایر مولکول‌های التهابی، به‌ویژه در گروه با آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول که آنتی‌بادی خود بیماری‌زا است، مؤثر است. پلاسمافرز در بیماران با هیپوناترمی شدید، ریسک بالای ترومبوآمبولی یا بدخیمی که ممکن است IVIG در آنها منع مصرف داشته باشد، ارجحیت دارد. ۳ تا ۵ جلسه پلاسمافرز معمولاً توصیه می‌شود.

در موارد شدید با وضعیت صرعی، دیس‌اتونومی شدید یا کاهش سطح هوشیاری قابل‌توجه،

ترکیب کورتیکواستروئید با IVIG یا پلاسمافرز به‌عنوان درمان خط اول توصیه می‌شود. رویکرد ترکیبی باعث حداکثر سرکوب سیستم ایمنی در مرحله حاد می‌شود و ممکن است از پیشرفت آسیب عصبی جلوگیری کند. شواهد نشان می‌دهد که شروع سریع درمان ترکیبی با پیامد بهتر در بیماران بدحال همراه است.

در صورت عدم پاسخ بالینی در عرض ۲ تا ۴ هفته، درمان‌های خط دوم در نظر گرفته می‌شوند. ریتوکسیماب، یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD20 که سلول‌های B را حذف می‌کند، به‌عنوان درمان انتخابی در موارد با واسطه آنتی‌بادی (گروه با خطر متوسط) توصیه می‌شود. دوز معمول ۳۷۵ میلی‌گرم بر مترمربع به‌صورت هفتگی به مدت ۴ هفته یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روزهای ۱ و ۱۵ است. سیکلوفسفامید، یک عامل آلکیل‌کننده که عمدتاً سلول‌های T را هدف قرار می‌دهد، به‌عنوان درمان انتخابی در موارد با واسطه سلول T (گروه پرخطر) که پاسخ ضعیف‌تری به ریتوکسیماب دارند، در نظر گرفته می‌شود. دوز معمول ۷۵۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر مترمربع وریدی ماهانه به مدت ۳ تا ۶ ماه است. انتخاب بین ریتوکسیماب و سیکلوفسفامید باید

بر اساس نوع آنتی‌بادی و مکانیسم پاتوژنتیک غالب صورت گیرد. در موارد با آنتی‌بادی نامشخص یا سرونگاتیو، انتخاب بر اساس فنوتیپ بالینی و شدت بیماری است.

درمان‌های جدیدتر و هدفمندتر مانند مهارکننده‌های اینترلوکین-۶ (توکیلزوماب)، مهارکننده‌های mTOR (سیرولیموس) و مهارکننده‌های پروتئازوم (بورتزومیب) در حال بررسی هستند و در موارد مقاوم به درمان‌های خط اول و دوم با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه بوده‌اند. توکیلزوماب به‌ویژه در موارد با افزایش IL-6 در مایع مغزی-نخاعی و در انسفالیت ضد NMDAR مقاوم، مؤثر گزارش شده است.

درمان علامتی

مدیریت تشنج با داروهای ضدصرع مناسب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. لاکوزامید به‌دلیل عوارض شناختی کمتر و تداخلات دارویی محدود، انتخاب مناسبی است. لووتیراستام نیز به‌طور گسترده استفاده می‌شود، اما ممکن است باعث تحریک‌پذیری و اختلالات رفتاری شود که در بیماران با علائم روانپزشکی زمینه‌ایی، چالش‌برانگیز است. فنیوتوئین و والپروات به‌دلیل

تداخلات با آنزیم‌های کبدی و عوارض شناختی، کمتر ترجیح داده می‌شوند. در موارد تشنج مقاوم، ممکن است نیاز به ترکیب چند دارو یا استفاده از بنزودیازپین‌ها باشد.

مدیریت اختلالات روانپزشکی شامل استفاده از داروهای ضد روان‌پریشی (مانند ریسپریدون یا الازاپین) در موارد با توهم، تحریک‌پذیری شدید یا رفتار پر خاشگراانه است. با این حال، این داروها باید با احتیاط مصرف شوند، چراکه ممکن است سطح تشنج را کاهش داده و باعث افت فشار خون ارتواستاتیک شوند. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) برای مدیریت افسردگی و اضطراب هم‌زمان ممکن است مفید باشند، اما شروع آنها باید با احتیاط و با دوز پایین صورت گیرد.

مدیریت اختلالات خواب و اختلالات اتونوم (مانند افت فشار خون ارتواستاتیک، تاکی‌کاردی، هیپرهیدروزیس) بخش مهم دیگری از مراقبت‌های حمایتی است. در بیماران با سندرم موروان که اختلالات خواب شدید دارند، درمان با کلونازپام یا گاباپنتین ممکن است مفید

باشد. در موارد با دیس‌اتونومی شدید، مشاوره با متخصص قلب و استفاده از داروهای تنظیم‌کننده فشار خون و ضربان قلب ضروری است.

نکات کلیدی در پایش درمان

پایش سطح آنتی‌بادی به صورت سریال در سرم و مایع مغزی-نخاعی می‌تواند در راهنمایی کاهش تدریجی درمان و تشخیص عود بیماری مؤثر باشد. کاهش یا منفی شدن تیتراژ آنتی‌بادی معمولاً با بهبود بالینی همراه است، اگرچه در موارد با آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های داخل سلولی، آنتی‌بادی ممکن است با وجود بهبود بالینی مثبت باقی بماند. پایش بیومارکرهای آسیب عصبی مانند NFL نیز می‌تواند اطلاعات تکمیلی در مورد پاسخ به درمان ارائه دهد.

درمان را نباید خیلی زود قطع کرد. حداقل ۳ تا ۶ ماه درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئید یا سایر عوامل توصیه می‌شود و کاهش تدریجی دوز باید بر اساس پاسخ بالینی و سطح آنتی‌بادی صورت گیرد. قطع ناگهانی درمان ممکن است منجر به عود بیماری شود که معمولاً با پیامد ضعیف‌تری همراه است.

در بیماران با عود بیماری، ارزیابی مجدد کامل از نظر ظهور تومور جدید یا پیشرفت تومور قبلی ضروری است. عود PNS ممکن است نشان‌دهنده عدم کنترل تومور یا ظهور یک بدخیمی جدید باشد و نیازمند بررسی مجدد تصویربرداری و در صورت لزوم بیوپسی است.

جمع‌بندی و چشم‌انداز آینده

معیارهای تشخیصی PNS-Care (۲۰۲۱) با افزایش قابل‌توجه حساسیت تشخیصی از ۶۷ درصد به ۹۳ درصد بدون کاهش ویژگی، تحولی اساسی در رویکرد بالینی به انسفالیت‌های پارائتوپلاستیک ایجاد کرده‌اند. با این حال، چالش‌های متعددی همچنان پیش روی نورولوژیست‌ها قرار دارد.

تأخیر تشخیصی همچنان یکی از مهم‌ترین چالش‌هاست. بسیاری از بیماران ابتدا با تشخیص اختلالات روانپزشکی اولیه مانند اسکیزوفرنی، افسردگی شدید یا اختلال دوقطبی مواجه می‌شوند و ماه‌ها تا سال‌ها بعد، هنگامی که علائم نورولوژیک بارزتری بروز می‌کنند، تشخیص PNS مطرح می‌شود. این تأخیر تشخیصی با آسیب

غیرقابل‌جبران به بافت عصبی و پیامد ضعیف‌تر همراه است. افزایش آگاهی در میان روانپزشکان و پزشکان عمومی و ایجاد مسیرهای ارجاع سریع به نورولوژیست از راهکارهای ضروری است.

کمبود بیومارکرهای پیش‌آگهی‌دهنده معتبر برای پایش فعالیت بیماری و پاسخ به درمان، چالش دیگری است که محققان را به سمت شناسایی بیومارکرهای جدید سوق داده است. بیومارک‌هایی مانند C4d، NfL و cfDI نتایج اولیه امیدوارکننده‌ای داشته‌اند، اما نیاز به اعتبارسنجی در مطالعات بزرگ و چندمرکزی دارند. توسعه بیومارکرهای ترکیبی با دقت بالا و اختصاصیت مناسب، هدف مهم تحقیقات آینده است.

شکاف‌های درمانی، به‌ویژه فقدان کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده با حجم بالا برای تعیین مؤثرترین رژیم‌های ایمونوتراپی و مقایسه آنها با یکدیگر، چالش دیگری است که نیازمند توجه است. بیشتر شواهد موجود بر اساس مطالعات مشاهده‌ای، گزارش‌های موردی و نظر متخصصین است. طراحی کارآزمایی‌های بالینی با

3. Paraneoplastic Limbic Encephalitis Treatment Guidelines. *Praxismed*. 2025.
4. Farina A, Villagrán-García M, Joubert B, et al. Soluble biomarkers for immune checkpoint inhibitor-related encephalitis: A mini-review. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 Nov.
5. Autoimmune (including paraneoplastic) encephalitis: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. Literature review current through Mar 2026.
6. Zhao-Fleming H, Rezk M, Shah S, et al. Comprehensive Analysis of Paraneoplastic Neurologic Syndrome and PNS-CARE Diagnostic Criteria in Clinical Practice. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(6):e200316.
7. Imaging in paraneoplastic neurological syndromes: a comprehensive review. *Jpn J Radiol*. 2025.
8. Paraneoplastic Encephalitis Diagnosis and Treatment. *Praxismed*. 2025.
9. Cell-free DNA integrity and complement C4d as novel liquid biopsy biomarkers for paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2025;16:1640532.
10. Dimitrov S, Tsaltas-Mladenov M, Kabakchieva P, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes: Advances and Future Perspectives in Immunopathogenesis and Management. *Antibodies*. 2026;15(1):8.
11. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e1014.
12. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev*. 2017;97(3):839-887.

حجم نمونه مناسب و پیگیری طولانی مدت برای تعیین استانداردهای درمانی ضروری است.

درک عمیق تر از عوامل ژنتیکی میزبان و ژنومیک تومور که باعث می‌شوند تنها تعداد کمی از بیماران سرطانی به سندرم‌های پارانتوپلاستیک دچار شوند، می‌تواند به پیش‌بینی ریسک بروز PNS در بیماران سرطانی و شناسایی اهداف درمانی جدید کمک کند. مطالعات ژنومیک و اپی‌ژنتیک در این زمینه نویدبخش است.

آینده تحقیقات در حوزه انسفالیت‌های پارانتوپلاستیک به سمت توسعه درمان‌های هدفمندتر با عوارض کمتر، استفاده از بیومارکرها برای شخصی‌سازی درمان، و طراحی مسیرهای تشخیصی سریع و مؤثر با همکاری بین‌رشته‌ای حرکت می‌کند. با پیشرفت فناوری‌های تشخیصی و درمانی، امیدواری برای بهبود چشمگیر پیامدهای این بیماران وجود دارد.

منابع

1. Damiani D, Bem AR. Immunomediated Encephalitis: New Diagnoses on the Neurology-Psychiatry Interface. *Arq Bras Neurocir*. 2025;44(1):6.
2. Updated Consensus Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Neurology*. May 2021.

13. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. **Nat Rev Neurol**. 2012;8(7):380-390.
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. **Lancet Neurol**. 2013;12(2):157-165.
15. Højgaard J, Nielsen PR, Østerby T, et al. Paraneoplastic neurological syndromes in patients with small cell lung cancer: a systematic review. **Lung Cancer**. 2023;176:96-104.
16. Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Farina A, et al. Paraneoplastic neurological syndromes associated with immune checkpoint inhibitors. **Curr Opin Neurol**. 2022;35(6):785-792.
17. Zekeridou A, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach. **Pract Neurol**. 2021;21(4):320-332.
18. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2021;92(7):757-768.
19. Sechi E, Flanagan EP, Zekeridou A, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical and laboratory features. **Mayo Clin Proc**. 2023;98(2):316-333.
20. Zubair AS, Uy CE, McKeon A, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a review of the literature. **Ann Neurol**. 2023;93(4):655-669.



مروری تطبیقی بر درمان پارکینسون از مدیریت علامتی تا بازسازی عصبی

چکیده

درک ما از بیماری پارکینسون و راهبردهای درمانی آن در یک دهه اخیر دچار دگرگونی بنیادین شده است. لوودوپا، اگرچه کماکان مؤثرترین درمان علامتی محسوب می‌شود، دیگر تنها سلاح موجود در زرادخانه درمانی نیست. امروزه، یک اکوسیستم درمانی چندلایه در اختیار داریم که از داروهای با مکانیسم‌های نوین، سیستم‌های پیشرفته دارورسانی، ژن درمانی هدفمند مبتنی بر پروفایل ژنتیکی، تا سلول درمانی بازساختی را شامل می‌شود. این تحول، ماهیت مدیریت بیماری را از یک رویکرد علامتی صرف به سمت شخصی سازی درمان بر اساس پروفایل ژنتیکی، فنوتیپ بالینی، و حتی بازسازی ساختاری مغز سوق داده است. این مقاله با هدف ارتقاء دانش نورولوژیست‌ها درباره این تغییر پارادایم، جدیدترین استراتژی‌های درمانی را در چهار حوزه اصلی مورد واکاوی قرار می‌دهد و تمایزهای اساسی هر رویکرد را در مقایسه با روش‌های سنتی تبیین می‌نماید.

کلمات کلیدی: بیماری پارکینسون، درمان شخصی سازی شده، ژن درمانی، سلول درمانی، نوسانات حرکتی، دیسکینزی، آگونیست انتخابی D1/D5، GDNF

مقدمه

تغییر پارادایم در درمان بیماری پارکینسون

نحوه نگاه ما به درمان بیماری پارکینسون در آستانه یک تغییر پارادایم کامل قرار دارد. تا همین چند سال پیش، لوودوپا به عنوان مؤثرترین دارو، محور اصلی درمان بود و سایر رویکردها عمدتاً در نقش مکمل یا جایگزین در مراحل پیشرفته ظاهر می شدند. اما امروزه، چهار تحول اساسی رخ داده است که مدیریت این بیماری را از اساس دگرگون می کند.

نخست: داروهای جدیدی با مکانیسم های عمل کاملاً متفاوت وارد میدان شده اند که نه فقط علائم را کنترل می کنند، بلکه با عوارض جانبی لوودوپا مانند دیسکینزی در سطح مولکولی مقابله می کنند.

دوم: روش های تجویز لوودوپا و سایر داروها از حالت سنتی خوراکی فراتر رفته و به سیستمی از گزینه های متنوع تبدیل شده است که امکان شخصی سازی بی نظیری را بر اساس الگوی نوسانات حرکتی هر بیمار فراهم می کند.

سوم: ژن درمانی از مرحله نظریه خارج شده و کارآزمایی های بالینی متعددی در حال بررسی هدف گیری مستقیم مکانیسم های پاتولوژیک بیماری در سطح مولکولی هستند.

چهارم: سلول درمانی، یعنی بازسازی واقعی شبکه دوپامینرژیک مغز، دیگر یک رؤیا نیست و نتایج امیدوارکننده ای از کارآزمایی های فاز ۱ و ۲ گزارش شده است که افق جدیدی را در درمان بیماری های نورودژنراتیو گشوده است.

نکته کلیدی که نورولوژیست ها باید درک کنند این است که این چهار حوزه به موازات هم پیشرفت می کنند و در آینده نزدیک، درمان پارکینسون دیگر یک الگوریتم خطی نخواهد بود، بلکه یک ماتریس چندبعدی خواهد شد که در آن انتخاب درمان بر اساس پروفایل ژنتیکی، سن شروع بیماری، الگوی نوسانات، وضعیت شناختی، و حتی ترجیحات شخصی بیمار تعیین می گردد. این مقاله به تبیین تطبیقی این رویکردها با تأکید بر تفاوت های بنیادین آنها با روش های سنتی می پردازد.

بخش اول: داروهای جدید و مکانیسم های نوین

از تحریک غیرانتخابی گیرنده‌های دوپامین تا انتخاب‌گری گیرنده‌ای

آگونیست‌های دوپامین نسل قدیم (روپینرول، پرامپیکسول، روتیگوتین) با تحریک گیرنده‌های D2 و D3، اثر خود را اعمال می‌کردند و عوارضی مانند خواب‌آلودگی، ادم محیطی، اختلالات کنترل تکانه، و سندرم محرومیه را به همراه داشتند. این عوارض ناشی از ماهیت غیرانتخابی این ترکیبات و تحریک گسترده زیرگروه‌های مختلف گیرنده‌های دوپامین بود.

در مقابل، تاواپادون (Tavapadon) با تحریک اختصاصی گیرنده‌های D1/D5، یک مکانیسم کاملاً جدید را معرفی می‌کند. این تفاوت بنیادین از آن جهت حائز اهمیت است که مسیر D1 مسئول اثرات حرکتی مثبت دوپامین است، در حالی که تحریک D2 با بسیاری از عوارض جانبی آگونیست‌های سنتی همراه است. این انتخاب‌گری گیرنده‌ای باعث می‌شود تاواپادون اثر ضدپارکینسونی قوی با عوارض جانبی به مراتب کمتری داشته باشد.

از منظر فارماکوکینتیک، تاواپادون با نیمه‌عمر حدود ۲۴ ساعت، امکان دوز یکبار در روز را

فراهم می‌کند که خود عاملی مؤثر در افزایش پایبندی بیمار به درمان است. کاربرد بالینی این دارو عمدتاً در بیماران در مراحل اولیه تا میانی بیماری است که نیاز به کاهش دوز لوودوپا دارند یا آگونیست‌های سنتی را به دلیل عوارض جانبی تحمل نمی‌کنند. در مطالعات فاز ۳، بیمارانی که از دارونما به تاواپادون سوئیچ شدند، بهبود قابل توجهی را تجربه کردند و نرخ قطع درمان به دلیل عوارض در بیماران بالای ۶۵ سال به ۱۰.۹ درصد کاهش یافت.

نسل جدید مهارکننده‌های COMT

اپیکاپون (Opicapone) به عنوان یک مهارکننده نسل سوم COMT، نسبت به انتاکاپون و تولکاپون مزایای قابل توجهی دارد. تفاوت اساسی آن، نیمه‌عمر طولانی (حدود چهار برابر انتاکاپون) و دوز یکبار در روز است که پایبندی بیمار را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد.

همچنین برخلاف تولکاپون که نیاز به مانیتورینگ مکرر آنزیم‌های کبدی داشت، اپیکاپون این نیاز را مرتفع ساخته است. این دارو

با افزایش مدت زمان اثر هر دوز لوودوپا، نوسانات حرکتی را به طور مؤثری کنترل می‌کند و در عمل، پنجره درمانی لوودوپا را گسترش می‌دهد.

مهارکننده‌های MAO-B با پتانسیل نوروپروتکتیو

رازایلین (Rasagiline) و سادینازامید (Safinamide) نسل جدیدتری از مهارکننده‌های MAO-B هستند که از سلزایلین قدیمی‌تر متمایز می‌شوند. سادینازامید علاوه بر مهار MAO-B، دارای اثرات مهاری بر روی گلوتامات و کانال‌های سدیم است که به آن یک اثر محافظت‌کننده عصبی بالقوه می‌دهد. این ویژگی، سادینازامید را از سایر مهارکننده‌های MAO-B متمایز می‌کند، زیرا به طور همزمان دو مسیر پاتوفیزیولوژیک را هدف قرار می‌دهد: تخریب دوپامین از طریق مهار MAO-B، و تحریک گلوتاماترژیک از طریق مهار آزادسازی گلوتامات. این دارو به ویژه در کاهش نوسانات

حرکتی در بیماران تحت درمان با لوودوپا مؤثر است.

هدف‌گیری دیسکینزی در سطح مولکولی

دیسکینزی ناشی از لوودوپا یکی از چالش‌های اساسی درمان طولانی‌مدت است. SB-0110 یک ترکیب کاملاً جدید است که دیسکینزی را از ریشه هدف قرار می‌دهد، نه اینکه صرفاً آن را سرکوب کند. این تفاوت رویکرد با داروهای قبلی نظیر آمانتادین که عمدتاً یک اثر سرکوب‌کننده غیراختصاصی بر دیسکینزی دارند، کاملاً آشکار است.

مکانیسم SB-0110 بر اساس تعدیل سیستم پیام‌رسانی PKA-II در مغز استوار است و به طور همزمان دو کار انجام می‌دهد: الگوهای فعالیت ژنی مرتبط با منافع حرکتی لوودوپا را حفظ می‌کند، و تغییرات زیست‌شیمیایی که منجر به دیسکینزی می‌شوند را خنثی می‌کند. در مدل‌های حیوانی، ضمن حفظ کامل اثر ضدپارکینسونی، شدت دیسکینزی به طور قابل توجهی کاهش یافته است. این رویکرد با همه روش‌های قبلی تفاوت بنیادین دارد؛ زیرا به جای

سرکوب علامت دیسکینزی پس از بروز، مکانیسم‌های مولکولی ایجادکننده آن را در سطح پیام‌رسانی سلولی خنثی می‌کند.

در صورت موفقیت در مطالعات سم‌شناسی پیش‌بالینی، آزمایش انسانی این دارو از سال آینده آغاز خواهد شد و در صورت تأیید نهایی، می‌تواند به عنوان یک گزینه ترکیبی با لوودوپا در بیمارانی که دچار دیسکینزی قابل توجه شده‌اند، استفاده شود و نیاز به روش‌های تهاجمی‌تر مانند تحریک عمقی مغز را به تأخیر بیندازد.

بخش دوم: انقلاب در سیستم‌های دارورسانی

شاید بزرگترین تحول عملی در ۵ سال اخیر، تنوع بی‌سابقه روش‌های تجویز لوودوپا و سایر داروها باشد. امروزه پزشک می‌تواند از میان شش روش مختلف، مناسب‌ترین گزینه را برای هر بیمار انتخاب کند.

درمان خوراکی با رهش پایدار

فرم‌های خوراکی با رهش (رهایی) پایدار، با کاهش نوسانات سطح پلاسمایی لوودوپا، نوسانات حرکتی را در مقایسه با فرم‌های

استاندارد کاهش می‌دهند. تفاوت اساسی این روش با فرم‌های استاندارد، الگوی فارماکوکینتیک صاف‌تر و پیک‌های غلظتی کمتر است که به کاهش دیسکینزی کمک می‌کند. با این حال، این فرم‌ها همچنان با محدودیت جذب متغیر ناشی از غذا و رقابت با اسیدهای آمینه خنثی در جذب روده‌ای مواجه هستند.

درمان زیرزبانی

آپومورفین زیرزبانی برای حملات OFF ناگهانی طراحی شده است و اثر آن در عرض ۱۰ تا ۱۵ دقیقه ظاهر می‌شود. این روش تحولی در مدیریت حملات پیش‌بینی‌ناپذیر ایجاد کرده است و جایگزین مناسبی برای آپومورفین زیرجلدی محسوب می‌شود. تفاوت آن با آپومورفین زیرجلدی در سهولت تجویز و عدم نیاز به تزریق است، هرچند جذب زیرزبانی ممکن است تحت تأثیر وضعیت مخاط دهان قرار گیرد.

درمان استنشاقی

لوودوپا استنشاقی (Inbrija) برای حملات OFF در بیمارانی که توانایی بلع دارند، طراحی شده است. اثر آن در عرض ۱۰ تا ۱۵ دقیقه ظاهر

می‌شود. این روش به بیماران اجازه می‌دهد بدون نیاز به تزریق یا مصرف قرص، حملات OFF را کنترل کنند. تفاوت آن با روش‌های خوراکی در مسیر جذب ریوی است که از تأخیر گوارشی و رقابت جذبی در روده جلوگیری می‌کند و شروع اثر سریع‌تری را فراهم می‌آورد.

درمان پیوسته زیرجلدی

فوسلوودوپا/کاربیدوپا (Produodopa) از طریق پمپ زیرجلدی، درمان ۲۴ ساعته با حداقل نوسانات را ارائه می‌دهد. این روش تحولی در مدیریت بیماران پیشرفته با نوسانات شدید ایجاد کرده است. تفاوت کلیدی آن با Duodopa این است که نیازی به مداخله آندوسکوپی و استقرار پمپ ژژونوستومی ندارد و از طریق زیرجلدی قابل تجویز است. این مزیت، ریسک عوارض مرتبط با لوله ژژونوستومی مانند عفونت، جابجایی و انسداد را حذف می‌کند و پذیرش بیماران را افزایش می‌دهد.

درمان ترانس‌درمال

چسب‌های روتیگوتین با ارائه دوز پایدار ۲۴ ساعته، مزیت ویژه‌ای برای بیماران با مشکل بلع

یا عدم پایداری به مصرف خوراکی دارند. همچنین در بیماران با نوسانات شدید صبحگاهی، قرار دادن چسب در شب بسیار مفید است و به کاهش آکینزی صبحگاهی کمک می‌کند.

تفاوت این روش با درمان خوراکی، عبور از مسیر پوستی و اجتناب از نوسانات جذبی گوارشی و تداخلات غذایی است.

درمان داخل‌روده‌ای

ژل لوودوپا/کاربیدوپا (Duodopa) از طریق پمپ ژژونوستومی، پایدارترین سطح خونی لوودوپا را فراهم می‌کند. این روش برای بیماران پیشرفته با پاسخ‌دهی خوب به لوودوپا اما نوسانات شدید که با سایر روش‌ها کنترل نمی‌شوند، طراحی شده است. نیاز به مداخله آندوسکوپی و مدیریت تخصصی، آن را به یک روش درجه دوم در الگوریتم درمانی تبدیل کرده است. تفاوت بنیادین آن با روش‌های زیرجلدی، دقت بالاتر در تحویل دارو و پایدارترین پروفایل پلاسمایی است، اما به قیمت افزایش تهاجم و نیاز به مراقبت تخصصی.

مقایسه با گذشته

تنها ۱۰ سال پیش، گزینه‌های ما عمدتاً به قرص‌های خوراکی محدود بود. امروزه، یک بیمار با نوسانات شدید می‌تواند از ترکیبی از روش‌ها استفاده کند:

چسب ترانس‌درمال برای دوز پایه شبانه‌روزی، لوودوپا استنشاقی برای حملات OFF ناگهانی، و دوزهای خوراکی لوودوپا برای کنترل حرکتی در طول روز. این انعطاف‌پذیری بی‌سابقه، کیفیت زندگی بیماران را به طور چشمگیری بهبود بخشیده است.

بخش سوم: ژن درمانی - هدف‌گیری بیماری در سطح مولکولی

ژن درمانی بزرگترین تفاوت مفهومی را با تمام روش‌های قبلی دارد: به جای مدیریت علائم، به دنبال تغییر سیر بیماری است.

درک این تفاوت برای نورولوژیست‌ها حیاتی است، زیرا معیارهای انتخاب بیمار، انتظارات از درمان، و زمان‌بندی مداخله کاملاً متفاوت خواهد بود.

تفاوت‌های بنیادین ژن درمانی با داروهای سنتی

نخستین تفاوت در ماهیت تجویز است. برخلاف داروها که نیاز به مصرف مادام‌العمر دارند، ژن درمانی با یک بار تزریق به مغز، هدف درمانی را به سلول‌ها تحویل می‌دهد و انتظار می‌رود اثر آن سال‌ها باقی بماند. این ویژگی، بار درمانی بیماران را به شدت کاهش می‌دهد و مشکل پابندی به درمان را مرتفع می‌سازد.

دومین تفاوت، هدف‌گیری مکانیسم پاتولوژیک است. به جای جبران کمبود دوپامین که یک رویکرد علامتی است، ژن درمانی سعی می‌کند روند تخریب نورونی را متوقف کند یا حداقل به تأخیر بیندازد.

این امر، ژن درمانی را به اولین نسل از درمان‌های واقعاً تغییردهنده سیر بیماری تبدیل می‌کند.

سومین تفاوت، شخصی‌سازی بر اساس پروفایل ژنتیکی است. هر بیمار بر اساس جهش ژنتیکی خاص خود، درمان متفاوتی دریافت می‌کند. این رویکرد، درمان پارکینسون را به قلمرو پزشکی دقیق (precision medicine) وارد می‌کند و نیاز به غربالگری ژنتیکی را به یک الزام بالینی تبدیل می‌سازد.

دسته‌بندی استراتژی‌های ژن‌درمانی بر اساس هدف

استراتژی نخست: هدف‌گیری مسیرهای ژنتیکی خاص

مهارکننده‌های LRRK2: جهش‌های LRRK2 شایع‌ترین علت ژنتیکی پارکینسون خانوادگی هستند و در برخی جمعیت‌ها مانند اشکنازی و بربر، عامل قابل توجهی در موارد پراکنده محسوب می‌شوند. افزایش فعالیت کینازی و LRRK2 با اختلال عملکرد لیزوزومی، میتوفاژی و تجمع آلفا-سینوکلئین همراه است. BIIB122 به عنوان یک مهارکننده مولکول کوچک LRRK2 با عبور از سد خونی-مغزی، فعالیت پاتولوژیک این آنزیم را مهار می‌کند. برخلاف سایر ژن‌درمانی‌ها که به تزریق مغزی نیاز دارند، این دارو به صورت خوراکی تجویز می‌شود. در صورت موفقیت مطالعه فاز ۲ LUMA b، BIIB122 اولین درمان خوراکی تغییردهنده سیر بیماری با هدف ژنتیکی خاص خواهد بود.

ژن‌درمانی GBA1: جهش‌های GBA1 با اختلال عملکرد لیزوزومی و افزایش تجمع آلفا-سینوکلئین همراه هستند و شایع‌ترین عامل

خطر ژنتیکی برای پارکینسون محسوب می‌شوند. PR001 با استفاده از وکتور AAV9، ژن GBA1 عملکردی را به مغز تحویل می‌دهد. داده‌های اولیه حاکی از افزایش فعالیت آنزیم گلوکوسربروزیداز در مایع مغزی-نخاعی است. این درمان، اختلال آنزیمی را که زمینه‌ساز تجمع آلفا-سینوکلئین است، اصلاح می‌کند و بنابراین می‌تواند یکی از ریشه‌ای‌ترین رویکردهای درمانی باشد.

استراتژی دوم: فاکتورهای نوروتروفیک

(AAV2-GDNF) AB-1005: فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) یکی از قوی‌ترین عوامل بقای نورون‌های دوپامین‌ساز شناخته شده است. با این حال، تجویز مستقیم پروتئین GDNF به دلیل نفوذپذیری ضعیف از سد خونی-مغزی و نیمه‌عمر کوتاه با شکست مواجه شده است. AB-1005 از یک وکتور ویروسی AAV2 برای تحویل ژن تولیدکننده GDNF به ناحیه پوتامن استفاده می‌کند. در مطالعه فاز ۱b، میانگین پوشش ۶۳ درصد از ناحیه پوتامن (فراتر از هدف ۵۰ درصد)

و بهبود در زمان‌های ON و OFF مشاهده شد. تفاوت این روش با تجویز پروتئین GDNF در ایجاد منبع پایدار و طولانی‌مدت از فاکتور رشد درون مغز است که نیاز به تزریق مکرر را حذف می‌کند.

استراتژی سوم: حذف پروتئین پاتولوژیک

UB-312 (واکسن فعال): این واکسن برای تحریک تولید آنتی‌بادی علیه اشکال تجمع‌یافته آلفا-سینوکلئین طراحی شده است. در مطالعه فاز ۱، ۴۴ درصد از بیماران در گروه ۱۰۰ میکروگرم با دو دوز تقویتی، تیترا آنتی‌بادی قابل تشخیص در مایع مغزی-نخاعی داشتند و این بیماران بهبودهای قابل توجهی در نمرات حرکتی و شناختی نشان دادند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (پراسینزوماب، سینوکلین‌اب): تفاوت این روش با واکسن فعال در این است که آنتی‌بادی آماده تجویز است، نه تحریک سیستم ایمنی. پراسینزوماب در مطالعه فاز ۲ PASADENA کاهش ۳.۴ امتیازی در MDS-UPDRS Part III در مقایسه با دارونما در هفته ۵۲ نشان داد. با این حال، نگرانی‌هایی در مورد نفوذ آنتی‌بادی‌ها به داخل سلول‌ها وجود

دارد، زیرا آلفا-سینوکلئین عمدتاً یک پروتئین داخل سلولی است.

استراتژی چهارم: تعدیل مدارهای عصبی

AAV-GAD: این روش با افزایش تولید GABA در هسته ساب‌تالامیک از طریق تحویل ژن GAD، به تعدیل فعالیت مدارهای حرکتی هیپرفعال در پارکینسون می‌پردازد. عملاً به عنوان "تحریک عمقی مغز بیولوژیک" عمل می‌کند. تفاوت آن با DBS در این است که نیازی به دستگاه کاشته‌شده و تعویض باتری ندارد، تنها کمتری دارد، و اثر آن بالقوه دائمی است. در مطالعه فاز ۱، بهبود ۱۸ امتیازی در نمرات حرکتی MDS-UPDRS Part III در حالت OFF مشاهده شد.

بخش چهارم: سلول‌درمانی - بازسازی شبکه دوپامین‌رژیک

اگر ژن‌درمانی تغییردهنده سیر بیماری است، سلول‌درمانی **بازساختی** است. این بزرگترین تفاوت با همه روش‌های قبلی محسوب می‌شود: به جای حفظ نورون‌های موجود یا مدیریت علائم کمبود دوپامین، نورون‌های از دست‌رفته را با سلول‌های جدید جایگزین

رویکرد دوم: سلول‌های IPS آلوجنیک

کارآزمایی دانشگاه کیوتو، نخستین کارآزمایی فاز ۲/۱ با استفاده از سلول‌های IPS آلوجنیک از دهنده سالم با HLA همسان بود. سلول‌های پیش‌ساز دوپامین‌ساز در ۷ بیمار به صورت دوطرفه در پوتامن پیوند شدند و سرکوب ایمنی با تاکرولیموس انجام گرفت. نتایج نشان داد که هیچ عارضه جانبی جدی در ۲۴ ماه رخ نداد، افزایش ۴۴.۷ درصد در جذب $F-DOPA^{18}$ در پوتامن مشاهده شد، و چهار نفر از شش بیمار بهبود تا ۲۰ درصد در نمرات حرکتی در حالت OFF نشان دادند. درمان با تاکرولیموس در ۱۵ ماه بدون شواهد رد پیوند قطع شد. شرکت Sumitomo Pharma در اوت ۲۰۲۵ درخواست تأیید تولید و فروش این روش درمانی را در ژاپن ارائه کرده است که در صورت تأیید، اولین درمان سلولی برای پارکینسون در جهان خواهد بود.

رویکرد سوم: سلول‌های IPS اتولوگ

رویکرد اتولوگ که توسط Aspen Neuroscience توسعه یافته، بالاترین سطح شخصی‌سازی را ارائه می‌دهد. بیوپسی پوست از

می‌کند. برخلاف درمان‌های دارویی که نیاز به تجویز مادام‌العمر دارند، یک پیوند موفق می‌تواند منبع پایدار و فیزیولوژیک دوپامین را برای سال‌ها فراهم کند.

سه رویکرد اصلی سلول‌درمانی

رویکرد نخست: سلول‌های بنیادی رویان‌انسانی کارآزمایی STEM-PD به رهبری دانشگاه لوند، نخستین کارآزمایی بالینی سلول‌درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی رویان‌انسانی در اروپا است. سلول‌های پیش‌ساز دوپامین‌ساز از رده hESC در ۸ بیمار مبتلا به PD متوسط تا پیشرفته به صورت استریوتاکتیک در پوتامن پیوند شدند.

پس از ۱۲ ماه پیگیری، هیچ عارضه جدی مرتبط با سلول‌های پیوندی مشاهده نشد و اسکن‌های PET افزایش جذب $F-DOPA^{18}$ را نشان دادند که تأییدکننده بقای سلول‌های پیوندی است.

شش نفر از هفت شرکت‌کننده توانستند دوز داروی دوپامینرژیک خود را به طور قابل توجهی کاهش دهند.

عنوان پاسخ بالینی معنادار در نظر گرفته می‌شود. این میزان بهبود با هیچ داروی موجود قابل دستیابی نیست. مطالعه فاز ۳ با ۱۰۲ بیمار در سال ۲۰۲۵ آغاز شده و نتایج آن تا سال ۲۰۲۹-۲۰۲۸ در دسترس خواهد بود.

چالش‌های مشترک سلول‌درمانی

با وجود پیشرفت‌های فوق‌العاده، چالش‌های قابل توجهی همچنان باقی است. میزان بقای سلول‌های پیوندی معمولاً کمتر از ۱۰ درصد است و استفاده از بیومواد برای محافظت سلول‌ها و کوکالتیویشن با فاکتورهای رشد، راه‌حل‌های احتمالی در این زمینه هستند. خطر تومورزایی از سلول‌های نابالغ، هرچند تاکنون گزارش نشده، نیازمند کنترل کیفیت ژنومی دقیق و توسعه نشانگرهای سطحی برای جداسازی سلول‌های کاملاً تمایز یافته است. در رویکردهای آلودجینیک، نیاز به سرکوب ایمنی طولانی‌مدت یک چالش اساسی است و توسعه سلول‌های مهندسی شده با HLA-editing در دست بررسی است. هزینه بالای این درمان‌ها و زمان طولانی تولید نیز موانع عمده کاربرد گسترده هستند.

بیمار برداشت شده، به سلول‌های iPS بازبرنامه‌ریزی می‌شود، به سلول‌های پیش‌ساز دوپامین‌ساز تمایز می‌یابد، تحت کنترل کیفیت ژنومی دقیق قرار می‌گیرد، و سپس به پوتامن بیمار پیوند می‌شود. مزیت کلیدی این روش، عدم نیاز به سرکوب ایمنی است زیرا سلول‌ها از خود بیمار هستند. فرآیند تولید حدود ۶ تا ۹ ماه طول می‌کشد. چالش اصلی، هزینه بسیار بالا (بیش از ۵۰۰,۰۰۰ دلار به ازای هر بیمار) و زمان طولانی تولید است که موانع اصلی کاربرد گسترده هستند.

درمان پیشرو: Bemdaneprocel

Bemdaneprocel که توسط BlueRock Therapeutics توسعه یافته، پیشرفته‌ترین کاندیدای سلول‌درمانی از نظر مرحله بالینی محسوب می‌شود. در مطالعه فاز ۱ بر روی ۱۲ بیمار، گروه دوز پایین کاهش ۸.۶ امتیازی و گروه دوز بالا کاهش ۲۱.۹ امتیازی در MDS-UPDRS Part III در حالت OFF نشان دادند. کاهش ۲۱.۹ امتیازی یک بهبود قابل توجه بالینی محسوب می‌شود، چرا که کاهش ۱۰ امتیازی معمولاً به

تحول در مدیریت بالینی: از یک مسیر خطی تا یک ماتریس چند بعدی

شخصی سازی درمان در سطحی بی سابقه

در گذشته، انتخاب درمان عمدتاً بر اساس شدت علائم و پاسخ به لوودوپا بود. امروزه، نورولوژیست باید به پروفایل ژنتیکی بیمار توجه کند تا مشخص شود آیا کاندیدای درمان های هدفمند خاص است یا خیر. الگوی نوسانات حرکتی ثبت شده در دفترچه خاطرات حرکتی، انتخاب روش تجویز را تعیین می کند. فنوتیپ بیماری از نظر علائم غیرحرکتی، اختلال شناختی، و اختلالات خلقی بر انتخاب آگونیست ها و سایر داروها تأثیر می گذارد. همچنین اولویت های بیمار از نظر تمایل به جراحی، توانایی مصرف قرص های متعدد، و وضعیت بلع، همگی در تصمیم گیری نهایی نقش دارند.

تغییر در زمان بندی تصمیمات درمانی

در گذشته، درمان های پیشرفته مانند Duodopa یا DBS را در مراحل بسیار پیشرفته بیماری شروع می کردیم. امروزه شواهد نشان می دهد که شروع زودهنگام درمان پیوسته می تواند از بروز نوسانات شدید جلوگیری کند. ژن درمانی در مراحل اولیه بیماری بیشترین اثر را

دارد، زیرا نوروپاتی های بیشتری قابل نجات هستند. سلول درمانی در بیماران با بیماری نسبتاً پیشرفته اما هنوز پاسخ دهنده به لوودوپا، بهترین نتیجه را دارد. این تغییر در زمان بندی، نیازمند بازنگری در الگوریتم های درمانی موجود است.

مدیریت عوارض جدید

نورولوژیست ها باید با عوارض جدیدی که در درمان های نوین ظاهر می شوند، آشنا باشند. واکنش های ایمنی به وکتورهای ویروسی شامل هپاتیت و مننژیت آسپتیک است. التهاب موضعی مغز پس از تزریق ژن درمانی نیاز به کورتیکواستروئیدها دارد. خطر تومورزایی در سلول درمانی هرچند تاکنون گزارش نشده، اما نیازمند پیگیری طولانی مدت با تصویربرداری سریال است. سندرم محرومیه آگونیست ها به ویژه در قطع آگونیست های غیرانتخابی قدیمی یک چالش جدی محسوب می شود.

غربالگری ژنتیکی به یک ضرورت تبدیل می شود با ورود درمان های هدفمند، غربالگری ژنتیکی بیماران با شروع زودرس یا سابقه خانوادگی، دیگر یک اقدام پژوهشی نیست، بلکه یک

ضرورت بالینی است. آزمایش‌های پانل NGS باید شامل LRRK2، GBA1، PRKN، PINK1، DJ-1 و SNCA باشد. حتی اگر درمان هدفمند هنوز در دسترس نیست، شناسایی بیماران با جهش‌های خاص، آنها را برای ورود به کارآزمایی‌های بالینی و درمان‌های آتی آماده می‌کند.

اهمیت تشخیص زودهنگام و دقیق

اکثر درمان‌های تغییردهنده سیر بیماری، در مراحل اولیه بیشترین اثر را دارند. تشخیص زودهنگام با استفاده از بیومارکرهای جدید از اهمیت حیاتی برخوردار است. سنجش آلفا-سینوکلئین در مایع مغزی-نخاعی با روش RT-QuIC، بیوپسی غدد بزاقی یا پوست برای تشخیص اجسام لویی، و تصویربرداری DA-TEP با لیگاندهای جدید، ابزارهای تشخیصی جدیدی هستند که می‌توانند به تشخیص زودهنگام کمک کنند.

چشم‌انداز آینده: یک مدل چند وجهی

پیش‌بینی می‌شود که در ۵ تا ۱۰ سال آینده، درمان پارکینسون به صورت یک مدل چندوجهی

درآید که در آن درمان پایه بر اساس پروفایل ژنتیکی و مرحله بیماری انتخاب می‌شود. مهارکننده‌های LRRK2 برای بیماران با جهش، و لوودوپا با روش تجویز مناسب برای سایرین، اساس درمان را تشکیل می‌دهند. درمان‌های تعدیل‌کننده برای حفظ بقای نورون‌ها مانند GDNF و واکسن آلفا-سینوکلئین در کنار آنها تجویز می‌شوند. درمان‌های بازساختی مانند سلول‌درمانی برای جایگزینی نورون‌های ازدست‌رفته در مراحل مناسب بیماری به کار می‌روند. درمان‌های کمکی مانند SB-0110 برای کنترل عوارضی مانند دیسکینزی نیز به این مجموعه افزوده می‌شوند.

این مدل چندوجهی، درمان پارکینسون را از یک الگوریتم ساده و خطی به یک فرآیند تصمیم‌گیری پیچیده و شخصی‌سازی‌شده تبدیل خواهد کرد که نیازمند دانش به‌روز و مهارت تحلیلی بالایی از سوی نورولوژیست‌ها است.

جمع‌بندی برای نورولوژیست‌ها

لوودوپا هنوز طلایی‌ترین استاندارد درمانی است، اما دیگر تنها گزینه موجود نیست. امروزه

ماتریس درمانی دارند و انتخاب هوشمندانه ترکیب آنها، آینده مدیریت بیماری پارکینسون خواهد بود.

منابع

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.
2. Hauser RA, Rascol O, Stocchi F, et al. Long-term safety and efficacy of tavapadon in Parkinson's disease: results from the phase 3 TEMPO-4 open-label extension study. *Mov Disord*. 2025;40(Suppl 1):S45-S52.
3. Palmer M, Takahashi J, Barker RA, et al. The future of cell-based therapies for Parkinson's disease: a convergence of evidence. *Lancet Neurol*. 2025;24(6):499-512.
4. Kirkeby A, Nelander J, Parmar M, et al. STEM-PD: transplantation of human embryonic stem cell-derived dopaminergic precursors in patients with Parkinson's disease. *Nat Med*. 2025;31(4):1123-1133.
5. Takahashi J, Doi J, Takagi Y, et al. Allogeneic iPSC-derived dopaminergic progenitor transplantation in Parkinson's disease: a phase 1/2 study. *Nature*. 2025;637(8046):890-899.
6. BlueRock Therapeutics. Bemdaneprocel (BRT-DA01) in patients with advanced Parkinson's disease: phase 1 exPDite study results. *Mov Disord*. 2024;39(Suppl 3):S1-S8.
7. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and Movement Disorder

می‌توانیم از ترکیبی از روش‌های تجویز برای شخصی‌سازی درمان بر اساس الگوی نوسانات هر بیمار استفاده کنیم. تاواپادون و اپیکاپون نمایندگان نسل جدید داروهای خوراکی با مکانیسم‌های بهبودیافته هستند که عوارض کمتری دارند. تنوع روش‌های تجویز شامل زیرجلدی، استنشاقی، ترانس‌درمال، زیرزبانی و داخل‌روده‌ای، بزرگترین تحول عملی در مدیریت روزمره بیماران است. ژن‌درمانی به زودی وارد کلینیک می‌شود و برای اولین بار درمان‌های هدفمند بر اساس پروفایل ژنتیکی را ممکن می‌سازد، بنابراین غربالگری ژنتیکی را جدی بگیرید. سلول‌درمانی نویدبخش بازسازی واقعی شبکه دوپامین‌رژیک است و نتایج Bemdaneprocel با کاهش ۲۱.۹ امتیازی MDS-UPDRS III در بیماران پیشرفته، یک نقطه عطف تاریخی محسوب می‌شود. تشخیص زودهنگام با استفاده از بیومارکرهای جدید، کلید موفقیت درمان‌های نوین است. و در نهایت، تفاوت بین روش‌ها را درک کنید: برخی علامتی هستند (لوودوپا، DBS)، برخی تغییردهنده سیر بیماری (ژن‌درمانی)، و برخی بازساختی (سلول‌درمانی). هر کدام جایگاه خاص خود را در

Society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2025;40(3):345-371.

.8 Höglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease and the role of α -synuclein biomarkers. *Lancet Neurol*. 2024;23(12):1212-1226.



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

چکیده

کلادربین (Cladribine) یک آنالوگ پورین و داروی خوراکی سرکوب کننده سیستم ایمنی است که برای درمان اشکال عود کننده مالتیپل اسکلروزیس (ام اس)، به ویژه نوع بسیار فعال عود کننده-فروکش کننده (RRMS)، تأیید شده است. این دارو با تخریب انتخابی لنفوسیت ها، باعث کاهش قابل توجه تعداد سلول های ایمنی در گردش شده و از حمله به سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می کند. برخلاف بسیاری از داروهای دیگر، کلادربین به صورت دوره های کوتاه مصرف سالانه تجویز می شود و در سال های بین دوره ها، بیمار نیازی به مصرف دارو ندارد که این ویژگی بار درمانی را به طور چشمگیری کاهش می دهد. درمان طی دو سال متوالی و در هر سال، دو دوره کوتاه مصرف دارو (هر دوره ۴ تا ۵ روز) انجام می شود. پایش های دوره ای شامل شمارش لنفوسیت ها، آزمایش عملکرد کبد و بررسی علائم عفونت می باشد. مصرف واکسن های زنده در طول درمان و تا مدتی پس از آن ممنوع است. زنان و مردان در سن باروری باید تا ۶ ماه پس از آخرین دوز دارو از روش های مؤثر پیشگیری از بارداری استفاده کنند.

کلمات کلیدی : کلادربین، ام اس عود کننده-فروکش کننده، لنفوپنی، سرکوب سیستم ایمنی، درمان دوره ای

اطلاعات پایه دارو

نام‌های تجاری: Biodribin, Litak, Leustatin

نوع دارو: آنالوگ پورین، داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (شیمیدرمانی با دوز پایین)

اندیکاسیون اصلی: درمان اشکال عودکننده مالتیپل اسکلروزیس از جمله نوع عودکننده - فروکش کننده (RRMS) با فعالیت بالا

سایر اندیکاسیون‌ها: لوسمی سلول موئی (HCL)، لوسمی مزمن لنفاوی لنفوسیت B (فرم تزریقی)

راه مصرف: خوراکی (قرص ۱۰ میلی گرمی) برای ام اس؛ تزریقی (وریدی/زیرجلدی) برای سرطان‌های خون

مکانیسم اثر:

کلادربین یک آنالوگ ساختاری پورین است که با ورود به لنفوسیت‌ها، توسط آنزیم داکسی‌آدنوزین کیناز (dCK) فسفریله شده و به فرم فعال سه فسفره تبدیل می‌شود. این فرم فعال در ساختار DNA هسته و میتوکندری سلول جایگزین شده و باعث آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده) سلول می‌گردد. از آنجایی که لنفوسیت‌ها دارای فعالیت بالای آنزیم dCK هستند، کلادربین به طور انتخابی این سلول‌ها

را هدف قرار می‌دهد و تأثیر کمتری بر سایر سلول‌های بدن دارد. در نتیجه، تعداد لنفوسیت‌های در گردش کاهش یافته و از حمله به سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می‌شود. اثر این دارو طولانی‌مدت است و حتی پس از اتمام دوره‌های درمانی، کاهش لنفوسیت‌ها تا ماه‌ها باقی می‌ماند.

تست‌ها و آزمایشات ضروری قبل از شروع درمان

- شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) با تاکید بر شمارش لنفوسیت‌ها: برای بررسی وضعیت ایمنی پایه و اطمینان از عدم وجود لنفوپنی شدید قبل از شروع درمان ضروری است.

- آزمایش عملکرد کبد (ALT, AST, ALP, بیلروبین): برای ارزیابی سلامت کبد قبل از شروع درمان انجام می‌شود.

- آزمایش عملکرد کلیه: بررسی سطح کراتینین و BUN برای اطمینان از عملکرد مناسب کلیه‌ها.

- غربالگری هپاتیت B و C: فعال‌سازی مجدد هپاتیت B یک عارضه بالقوه جدی در

درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی است.

- غربالگری سل (TB): در صورت لزوم، تست توبرکولین یا آزمایش خون انجام شود.

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

- بررسی وضعیت واکسیناسیون: در صورت نیاز، تکمیل واکسیناسیون (به ویژه واکسن های غیرفعال) قبل از شروع

دوره اول: ۴ تا ۵ روز مصرف روزانه دارو

فاصله حدوداً یک ماهه بدون دارو

دوره دوم: ۴ تا ۵ روز مصرف روزانه دارو

توجه: حداکثر دوز تجمعی توصیه شده در طول دو سال درمان نباید از مقدار مشخصی (معمولاً بر اساس وزن بیمار) تجاوز کند. مصرف خودسرانه یا تغییر دوز این دارو اکیداً ممنوع است و می تواند خطرات جدی به همراه داشته باشد.

نحوه مصرف و آموزش به بیمار

قرص را به طور کامل با آب بلعیده، نجود و نشکند.

دارو را دقیقاً طبق دستور پزشک و در روزهای مشخص مصرف کنید.

تاریخ دوره های مصرف خود را یادداشت کنید و مراقب باشید وقفه ای در این دوره ها رخ ندهد.

در صورت فراموشی یک جلسه مصرف، قبل از هر کاری با پزشک خود تماس بگیرید.

قبل از هرگونه واکسیناسیون، پزشک خود را در جریان مصرف کلادربین قرار دهید.

پروتکل شروع درمان (برنامه دو ساله)

درمان با قرص کلادربین (۱۰ میلی گرم) طبق یک برنامه درمانی بسیار خاص و بر اساس وزن بیمار تجویز می شود. تعداد دقیق قرص ها توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب تعیین می گردد.

سال اول درمان:

دوره اول: ۴ تا ۵ روز مصرف روزانه دارو (تعداد

قرص ها بر اساس وزن بیمار محاسبه می شود)

فاصله حدوداً یک ماهه بدون دارو

دوره دوم: ۴ تا ۵ روز مصرف روزانه دارو

سال دوم درمان:

پایش‌های دوره‌ای (برنامه زمانی دقیق)

پایش خونی

شمارش لنفوسیت‌ها باید به طور منظم قبل، حین و پس از درمان پایش شود. اثر کلادربین بر کاهش لنفوسیت‌ها طولانی‌مدت است و بازگشت تعداد این سلول‌ها به سطح طبیعی ممکن است چندین ماه تا بیش از یک سال طول بکشد.

قبل از شروع درمان: شمارش کامل سلول‌های خونی

در طول درمان و دوره پیگیری: آزمایش‌های خون منظم در فواصل تعیین‌شده توسط پزشک

در صورت بروز لنفوپنی شدید، ممکن است نیاز به دوره بعدی درمان باشد.

پایش کبدی

آزمایش عملکرد کبد باید به طور دوره‌ای انجام شود:

قبل از شروع درمان

در طول درمان و دوره پیگیری

پایش عفونی

در هر ویزیت، علائم عفونت (تب، سرفه، علائم سرماخوردگی، عفونت‌های ادراری، زونا) بررسی شود.

پایش بدخیمی‌ها

با توجه به اینکه کلادربین یک داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است، افزایش خطر ابتلا به برخی بدخیمی‌ها (از جمله بدخیمی‌های پوستی) در مطالعات گزارش شده است. معاینه دوره‌ای پوست و بررسی هرگونه ضایعه جدید ضروری است.

تداخلات دارویی بحرانی

- کلادربین می‌تواند با برخی داروها، مکمل‌ها و واکسن‌ها تداخل داشته باشد. همیشه فهرست کامل داروهای مصرفی خود را به پزشک اطلاع دهید.

- مصرف همزمان ممنوع یا نیازمند احتیاط شدید:

- سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی: مصرف همزمان با سایر داروهایی که

عوارض جانبی شایع و علائم هشدار

عوارض بسیار شایع (بیش از ۱۰ درصد) بر اساس مطالعات

لنفوپنی (کاهش لنفوسیت‌ها): در ۶٪ از بیماران، سطح لنفوسیت‌ها به کمتر از ۵۰٪ حد طبیعی می‌رسد.

سردرد: تا ۷۵٪ از بیماران گزارش شده است (در کارآزمایی‌های ام اس).

علائم شبه‌سرماخوردگی: گلودرد، تب خفیف (۴۲-۵۶٪)

تهوع: تا ۳۹٪ از بیماران

عوارض شایع

- خستگی و ضعف
- بثورات پوستی (راش)
- ریزش موی خفیف

عوارض جدی (نیازمند توجه فوری پزشکی)

عفونت‌های جدی: با توجه به سرکوب سیستم ایمنی، خطر عفونت‌های فرصت طلب (مانند زونا - هرپس زوستر) افزایش می‌یابد. هرگونه علائم

سیستم ایمنی را تضعیف می‌کنند یا بر مغز استخوان تأثیر می‌گذارند، می‌تواند خطر عوارض جانبی شدید را افزایش دهد.

• واکسن‌های زنده: تزریق واکسن‌های زنده در طول درمان با کلادربین و تا زمان بازگشت سیستم ایمنی به سطح ایمن، ممنوع است.

• کورتیکواستروئیدهای سیستمیک: ممکن است خطر سرکوب سیستم ایمنی را افزایش دهند.

• داروهای مؤثر بر مغز استخوان: مانند متوترکسات.

موارد منع مصرف

• حساسیت شدید به کلادربین یا هر یک از اجزای دارو

• عفونت‌های فعال (مانند سل، هپاتیت، ایدز)

• نارسایی شدید کلیوی یا کبدی

• سیستم ایمنی ضعیف (سرکوب شدید مغز استخوان)

• بارداری و شیردهی

عفونت (تب و لرز، سرفه، خلط، علائم ادراری) باید فوراً گزارش شود.

فعال سازی مجدد ویروس ها: به ویژه هپاتیت B و هرپس زوستر.

سرکوب مغز استخوان: کاهش شدید انواع سلول های خونی (نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، کم خونی) که خطر عفونت، خونریزی و کم خونی شدید را افزایش می دهد.

واکنش های آلرژیک شدید: کهیر، تنگی نفس، تورم صورت یا گلو، تب، گلودرد، سوزش چشم، بثورات پوستی قرمز یا بنفش همراه با تاول. بدخیمی ها: افزایش خطر ابتلا به برخی سرطان ها در مطالعات طولانی مدت گزارش شده است.

علائم هشدار دهنده که باید به بیمار آموزش داده شود:

تب، لرز، سرفه، خلط، علائم عفونت

خونریزی یا کبودی غیرمعمول

ضعف شدید و خستگی غیرقابل تحمل

زردی پوست یا چشم (یرقان)

بثورات پوستی جدید یا تغییر در خال ها

علائم واکنش آلرژیک (کهیر، تنفس دشوار، تورم صورت)

مصرف در جمعیت های خاص

بارداری: رده D (منع مصرف). کلادربین در دوران بارداری عواقب مرگباری دارد و در رده داروهای D بارداری قرار می گیرد.

زنان در سن باروری باید قبل از شروع درمان، تست بارداری منفی داشته باشند.

زنان و مردان تحت درمان با کلادربین باید در طول دوره درمان و حداقل تا ۶ ماه پس از آخرین دوز، از روش های مؤثر پیشگیری از بارداری استفاده کنند.

شیردهی: منع مصرف. در طول درمان با کلادربین و تا مدتی پس از مصرف آخرین دوز که پزشک معالج تعیین می کند، از شیردهی خودداری شود.

نارسایی کلیوی: در نارسایی شدید کلیوی، مصرف کلادربین منع مصرف دارد.

نارسایی کبدی: در نارسایی شدید کبدی، مصرف کلادربین منع مصرف دارد.

سالمندان: بی‌خطری و اثربخشی در سالمندان به طور کامل تأیید نشده است. با احتیاط مصرف شود.

کودکان: بی‌خطری و اثربخشی در کودکان تأیید نشده است.

هشدارهای نهایی (نکات طلایی)

برنامه درمانی منحصربه‌فرد: کلادربین برخلاف بسیاری از داروهای ام اس به صورت روزانه مصرف نمی‌شود، بلکه در دوره‌های کوتاه سالانه تجویز می‌شود. رعایت دقیق برنامه درمانی دو ساله (هر سال ۲ دوره ۴-۵ روزه) برای اثربخشی دارو ضروری است.

سرکوب طولانی‌مدت ایمنی: اثر کلادربین بر کاهش لنفوسیت‌ها طولانی‌مدت است و ممکن است ماه‌ها تا بیش از یک سال پس از آخرین دوز دارو ادامه یابد. بیماران باید در این مدت برای جلوگیری از عفونت، احتیاط‌های لازم را رعایت کنند.

پایش منظم آزمایشگاهی: آزمایش‌های خون منظم برای پایش شمارش سلول‌های خونی و

عملکرد کبد و کلیه قبل، حین و پس از درمان، یک بخش ضروری و حیاتی از درمان است.

پرهیز از واکسن‌های زنده: دریافت واکسن‌های حاوی ویروس زنده یا ضعیف‌شده در طول درمان با کلادربین و تا زمانی که شمار لنفوسیت‌ها به حد ایمن نرسیده باشد، ممنوع است. تزریق واکسن‌های غیرفعال ممکن است اثربخشی کمتری داشته باشد. برای هرگونه واکسیناسیون باید با پزشک معالج مشورت شود.

آموزش علائم هشدار: بیماران باید از علائم عفونت، خونریزی غیرمعمول، واکنش‌های آلرژیک و ضایعات پوستی جدید آگاه باشند و در صورت بروز هرگونه علائم غیرعادی، فوراً با پزشک تماس بگیرند.

پیشگیری از بارداری: زنان و مردان در سن باروری باید در طول درمان و حداقل ۶ ماه پس از آخرین دوز دارو از روش‌های مؤثر پیشگیری استفاده کنند.

تفاوت دوز در ام اس و سرطان: دوز مصرفی کلادربین برای درمان ام اس به صورت خوراکی و در دوره‌های کوتاه (۴-۵ روز در سال) است، در حالی که برای درمان سرطان‌های خون، دوزهای

بالا تر و به صورت تزریقی تجویز می شود. عوارض جانبی شکل تزریقی معمولاً شدیدتر است.

10 نکته طلایی برای تجویز کلادربین

۱. برنامه دو ساله را دقیقاً رعایت کنید - هر سال شامل ۲ دوره ۴ تا ۵ روزه (با فاصله ۱~ ماه) است. درمان پس از سال دوم کامل می شود.

۲. شمارش لنفوسیت ها را قبل از هر دوره چک کنید - در صورت لنفوپنی شدید (کمتر از ۵۰۰-۲۰۰ سلول در میکرولیتر)، شروع دوره جدید را به تأخیر بیندازید.

۳. عفونت فعال را حتماً رد کنید - قبل از شروع هر دوره، از عدم وجود عفونت فعال (به ویژه سل، هیپاتیت، زونا) اطمینان حاصل کنید.

۴. پایش منظم خونی و کبدی انجام دهید - CBC، عملکرد کبد (ALT/AST) و کلیه (کراتینین) را قبل، حین و پس از درمان به طور دوره ای بررسی کنید.

۵. واکسن های زنده ممنوع - در طول درمان و تا زمانی که شمارش لنفوسیت ها به سطح ایمن

بازنگردد (معمولاً < 800)، واکسن های زنده (مانند MMR، زونا، زردی) تزریق نشوند.

۶. پیشگیری از بارداری ضروری است - زنان و مردان در سن باروری باید تا ۶ ماه پس از آخرین دوز از روش های مؤثر پیشگیری استفاده کنند (بارداری ممنوع، رده D).

۷. علائم عفونت را جدی بگیرید - هرگونه تب، لرز، سرفه، علائم ادراری یا بثورات پوستی (به ویژه زونا) را فوراً بررسی و درمان کنید.

۸. معاینه دوره ای پوست انجام دهید - به دلیل افزایش خطر بدخیمی های پوستی، هرگونه ضایعه یا تغییر در خال ها را بررسی کنید.

۹. تداخلات دارویی را چک کنید - از مصرف همزمان با سایر سرکوب کننده های ایمنی (مانند آزاتیوپرین، سیکلوسپورین) و داروهای مؤثر بر مغز استخوان خودداری کنید.

۱۰. آموزش کامل و کتبی به بیمار بدهید - بیمار باید بداند که این دارو روزانه مصرف نمی شود، پایش های منظم حیاتی است، و علائم هشدار (عفونت، خونریزی، زردی، واکنش آلرژیک) را بشناسد.

منابع:

Primary Drug Information & Regulatory Sources

FDA Prescribing Information (MAVENCLAD): This is the official document from the U.S. Food and Drug Administration, containing the approved labeling, boxed warnings, dosing, and safety information for oral cladribine tablets.

Source: DailyMed, National Library of Medicine. MAVENCLAD® (cladribine) tablets, for oral use. [Revised: September 2025].

EMA Public Assessment Report (MAVENCLAD): This is the comprehensive report from the European Medicines Agency, summarizing the scientific evaluation, clinical trial data, and basis for approval of the drug.

Source: European Medicines Agency (EMA). Mavenclad (cladribine): EPAR - Public assessment report. [Published: 2017].

Major Clinical Trials & Registries

Pivotal Phase III Trial (CLARITY): The primary study establishing the efficacy and safety of oral cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. This trial is discussed in detail within the EMA assessment report.



What neurologists should consider when prescribing "Cladribine"

Abstract

Cladribine is a purine analog and oral immunosuppressive drug approved for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), particularly the highly active relapsing-remitting type (RRMS). By selectively destroying lymphocytes, it significantly reduces the number of circulating immune cells and prevents them from attacking the central nervous system. Unlike many other drugs, cladribine is administered as short annual courses, and in the years between courses, the patient does not need to take the drug, which significantly reduces the treatment burden. Treatment is given for two consecutive years, with two short courses of the drug (each course lasting 4 to 5 days) each year. Periodic monitoring includes lymphocyte counts, liver function tests, and signs of infection. Live vaccines are prohibited during treatment and for a period of time afterward. Women and men of childbearing potential should use effective contraception for 6 months after the last dose.

Keywords: Cladribine, relapsing-remitting MS, lymphopenia, immunosuppression, cycle therapy



A comparative review of Parkinson's treatment from symptomatic management to neuroregeneration

Abstract

Our understanding of Parkinson's disease and its treatment strategies has undergone a fundamental transformation in the past decade. Levodopa, while still the most effective symptomatic treatment, is no longer the only weapon in the therapeutic arsenal. Today, we have a multi-layered therapeutic ecosystem that ranges from drugs with novel mechanisms, advanced drug delivery systems, targeted gene therapy based on genetic profiling, to regenerative cell therapy. This evolution has shifted the nature of disease management from a purely symptomatic approach to personalized treatment based on genetic profiling, clinical phenotype, and even brain structural reconstruction. In order to advance neurologists' understanding of this paradigm shift, this article reviews the latest treatment strategies in four main areas and explains the key differences of each approach compared to traditional approaches.

Keywords: Parkinson's disease, personalized therapy, gene therapy, cell therapy, motor fluctuations, dyskinesia, selective D1/D5 agonist, GDNF



A modern review of paraneoplastic encephalitis from molecular pathogenesis to clinical application of PNS-Care criteria

Abstract

Paraneoplastic encephalitides, a subgroup of paraneoplastic neurological syndromes (PNS), are aberrant immune responses resulting from cross-reactivity against neuronal antigens expressed by tumor cells. The understanding of these disorders has undergone a major transformation in recent years with the identification of new antibodies, advances in diagnostic methods, and the emergence of complications from immune checkpoint inhibitors (ICIs). From a pathogenesis perspective, two distinct mechanisms have been identified, including cellular damage mediated by cytotoxic T lymphocytes with antibodies against intracellular antigens (high-risk group), and reversible neuronal dysfunction mediated by antibodies against neuronal cell surface antigens (intermediate-risk group). The most common clinical phenotype is limbic encephalitis, which presents with short-term memory impairment, seizures, and psychiatric symptoms. The updated PNS-Care (2021) diagnostic criteria, with a phenotype- and antibody-based risk assessment approach, have improved diagnostic sensitivity to 93% and specificity to 100% compared to previous criteria. Early diagnosis, aggressive tumor control, and targeted immunotherapy are critical to improve outcomes for these patients.

Keywords: Paraneoplastic encephalitis, PNS-Care criteria, antineuronal antibodies, immune checkpoint inhibitors, neural biomarkers, limbic encephalitis, targeted immunotherapy

Iranian Neurology Bulletin — Special Issue of Health News Magazine — No. 7/39 — July 2026



Role of Spinal Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Tractography in Differentiating a Tumefactive Cervical Demyelinating Lesion from Intramedullary Neoplasm in Newly Diagnosed Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Case Report

Author: Dr. Saeed Shahbeigi¹

1 .Neurologist and Neuroimmunologist Fellowship UBC Canada

Abstract

Spinal tumor lesions in multiple sclerosis are rare and may appear quite similar to intraspinal tumors such as astrocytoma or ependymoma on conventional magnetic resonance imaging. Diffusion tensor imaging and spinal tractography are advanced MRI techniques that provide information beyond morphology by assessing the orientation and integrity of white matter fibers and can be useful in differentiating demyelinating lesions from neoplasms. In this report, a 37-year-old man presented with right-sided facial numbness, blurred vision, and diplopia that resolved without treatment over several weeks. Neurological examination and routine tests were normal, and anti-AQP4 and anti-MOG antibodies were negative. Brain MRI showed multiple lesions in the periventricular, juxtacortical, and infratentorial regions that met the criteria for spatial dissemination. The coexistence of lesions with and without contrast enhancement demonstrated temporal dissemination, allowing the diagnosis of RRMS at the initial presentation. Cervical MRI showed a large intraspinal lesion at the C4-C5 level with marked cord swelling, which was highly suspicious for a tumor from an imaging perspective. Tractography images showed that the longitudinal course of the spinal tracts was preserved throughout the cord, and there was a relative loss of fiber density at the lesion site, but no complete disruption, obvious displacement, or pattern of infiltration and destruction typically seen in intraspinal tumors. Fractional anisotropy maps also showed a local decrease in anisotropy, but the overall architecture of the white matter columns was preserved, consistent with inflammation and active demyelination rather than neoplastic destruction. This report suggests that tumoral spinal lesions can be the first manifestation of RRMS and mimic intraspinal tumors. Whereas in tumors the fiber tracts are displaced, infiltrated, or interrupted, in demyelinating lesions the tracts remain traceable with relative preservation of the axonal skeleton. Therefore, the use of DTI and tractography in borderline and tumoral lesions provides valuable diagnostic information and, by confirming the demyelinating nature, can prevent unnecessary biopsy or surgery.

Keywords: Diffusion tensor imaging, tractography, tumoral demyelinating lesion, intraspinal neoplasm, relapsing–remitting multiple sclerosis, differential diagnosis, spinal cord, fractional anisotropy, McDonald criteria, white fiber integrity

Neurology Bulletin

Special Issue of Health News Magazine

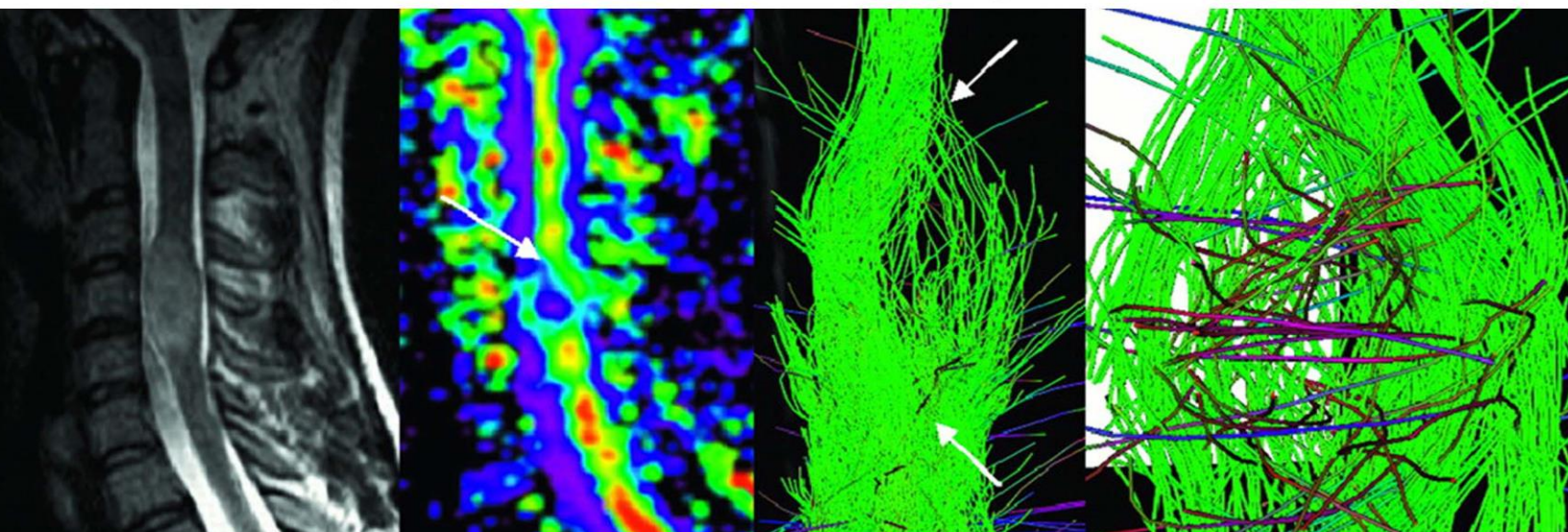
Volume 7/39, July 2026

Row	Content of Bulletin	Page
1	Editor's note	1
2	Role of Spinal Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Tractography in Differentiating a Tumefactive Cervical Demyelinating Lesion from Intramedullary Neoplasm in Newly Diagnosed Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Case Report, Dr. Saeed Shahbeigi	4
3	A modern review of paraneoplastic encephalitis from molecular pathogenesis to clinical application of PNS-Care criteria	11
4	A comparative review of Parkinson's treatment from symptomatic management to neuroregeneration	33
5	What neurologists should consider when prescribing "Cladribine"	48



Iranian Neurology Bulletin

Special Issue of Health News Magazine



Editor's note



Role of Spinal Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Tractography in Differentiating a Tumefactive Cervical Demyelinating Lesion from Intramedullary Neoplasm in Newly Diagnosed Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Case Report

Dr. Saeed Shahbeigi



A modern review of paraneoplastic encephalitis from molecular pathogenesis to clinical application of PNS-Care criteria



A comparative review of Parkinson's treatment from symptomatic management to neuroregeneration



What neurologists should consider when prescribing "Cladribine"