

ارزش پیش‌گویی‌کننده CSF IgG در اسکروز متعدد: مطالعه در ۵۴ بیمار

چکیده

فریده نجفی^{*۱}

مجید غفاریپور^۲، محمد رضا نجفی^۳

اصغر آقا محمدی^۴

محمد هادی سعادت‌نیا^۳

۱. دانشجوی پزشکی

۲. گروه مغز و اعصاب

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان

۴. گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امیرآباد شمالی، خیابان یازدهم، پلاک ۶۰، طبقه دوم، تلفن: ۰۹۱۲۳۰۵۵۵۸۲
email: faridehnajafi@student.tums.ac.ir

مقدمه

اسکروز متعدد Multiple Sclerosis (MS) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی با نواحی دمیینه چند کانونی می‌باشد.^۱ با وجود اطلاعاتی که در مورد پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای بیماری به‌دست آمده، معیارهای ایمونولوژیک که فعالیت بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهند هنوز به‌خوبی مشخص نشده‌اند.^۲ در هر صورت پیش‌بینی سیر بیماری بر اساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بسیار ارزشمند می‌باشد. افزایش تولید CSF IgG که توسط ایندکس IgG مشخص می‌شود ($\geq 0/77$ مقادیر طبیعی)^۳ و مثبت شدن Oligoclonal Bands (OCB) (در بیش از ۹۰٪ بیماران) نشان‌دهنده التهاب مزمن در بافت مغزی می‌باشد. این یافته‌ها در تشخیص MS، به‌خصوص در بیمارانی که MRI

زمینه و هدف: اسکروز متعدد Multiple Sclerosis (MS) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی با نواحی دمیینه چندکانونی می‌باشد. معیارهای ایمونولوژیک که فعالیت بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهند هنوز به‌خوبی مشخص نشده‌اند. افزایش تولید CSF IgG (مقادیر طبیعی $\geq 0/77$) و مثبت شدن باندهای اوگلیوکلونال Oligoclonal Bands (OCB) نشان‌دهنده التهاب مزمن در بافت مغزی می‌باشد. ارتباط این دو عامل و میزان ناتوانی در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است. در این مطالعه این ارتباط در بیماران ایرانی بررسی شده است. روش بررسی: IgG Index در ۵۴ بیمار مبتلا به اسکروز متعدد اندازه‌گیری شد و مقادیر آن به‌صورت طبیعی ($\leq 0/77$)، افزایش یافته ($< 0/77$) و خیلی افزایش یافته ($> 1/1$) طبقه‌بندی شد. ایندکس پیشرفت Progression Index (PI) نوع MS و وجود OCB در CSF در بیماران با ایندکس IgG طبیعی، بالا و خیلی بالا مقایسه شد. یافته‌ها: PI در بیماران با IgG Index خیلی بالا ($0/10 \pm 0/13$) بیش از بیماران با IgG Index بالا ($0/06 \pm 0/05$) و طبیعی ($0/05 \pm 0/07$) بود. ($p=0/500$). بیماران مبتلا به نوع پیشرفت ثانویه ایندکس IgG بالاتری ($2/04 \pm 1/24$) نسبت به نوع تخفیف‌یافته-تشدید یافته ($1/78 \pm 1/45$) داشتند. ($p=0/590$). PI در بیماران با OCB مثبت ($0/08 \pm 0/10$) بیش از بیماران فاقد OCB ($0/05 \pm 0/04$) بود ($p=0/161$). نتیجه‌گیری: اگرچه این مطالعه ارزش پیش‌گویی‌کننده قابل‌ملاحظه‌ای را برای IgG Index نشان نداد، ولی تمایل به پروگنوز بهتر را در بیماران با مقادیر کمتر ایندکس IgG پیشنهاد می‌کند. به‌نظر می‌رسد بتوان IgG Index را همراه با دیگر معیارهای بالینی و پاراکلینیک به‌عنوان مارکری برای فعالیت و پیشرفت بیماری در نظر گرفت. مطالعات آینده‌نگر و با حجم نمونه بیشتر جهت تعیین حساسیت این تست‌های پروگنوستیک ایمونولوژیک توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: اسکروز متعدد، پیش‌آگهی، مایع مغزی نخاعی، IgG.

مغزی طبیعی دارند حائز اهمیت است.^{۴-۶} برخی از مؤلفین بین افزایش گاماگلوبولین در مایع مغزی نخاعی و پیشرفت بیماری ارتباط مستقیم پیدا کرده‌اند،^۷ به‌طوری‌که وجود باندهای الیگوکلونال از نوع IgM احتمالاً پیشرفت بیماری^۸ و بدتر شدن وضع آن‌را در آینده پیش‌بینی می‌کند^۹ و نیز به‌نظر می‌رسد میزان سنتز IgG وابستگی کمتری با حالات بالینی داشته باشد.^{۱۰} اما برخی مؤلفین دریافته‌اند که سنتز بالای IgG احتمالاً معیار پیشرفت بیماری می‌باشد.^{۱۱} در مطالعه Stendahl-Brodin L، ۸۲٪ از مبتلایان به MS که فاقد اولیگوکلونال باندهای IgG در CSF بودند، پس از مدت زمان متوسطی (۱۷ سال) فاقد ناتوانی بوده‌اند و یا ناتوانی اندکی داشته‌اند. از طرف دیگر اغلب اوقات مقادیر طبیعی ایندکس فوق همراه با سیر خوش‌خیم بیماری بوده

شد. پرسشنامه‌ای از بیماران تکمیل شد که شامل موارد زیر می‌باشد: سن، جنس، انواع MS (RR-SP-PP)، زمان بین شروع علائم تا آخرین معاینه، طبقه‌بندی شروع علائم (حرکتی، حسی، چشمی، ساقه مغزی، مخچه‌ای دهلیزی، اسفنگتری، اتونومیک و سندرم‌های اکسترا پیرامیدال) و سابقه درمان با بتا اینترفرون. از کلیه بیماران بذل مایع نخاعی (lumbar puncture) به عمل آمد و همزمان نمونه خون نیز جهت تهیه سرم گرفته شد. نمونه‌های سرم و CSF بیماران در دمای ۲۰- فریز و تا زمان انجام آزمون (اندازه‌گیری CSF OCBs، IgG و آلبومین) در ظرف یخ نگهداری شد. تعیین CSF OCBs توسط SDS-PAGE صورت گرفت. مقدار IgG و آلبومین در CSF و سرم توسط ایمونوفلورومتری (Behring nephelometer) و کیت‌های تجاری شد دسترس و براساس دستورالعمل‌های شرکت سازنده) اندازه‌گیری شد و IgG index برای هر مریض با استفاده از فرمول زیر به دست آمد:

$$\text{IgG index} = \frac{\text{CSF IgG} / \text{serum IgG}}{\text{CSF alb} / \text{serum alb}}$$

پیشرفت بیماری بر اساس نمره Progression Index (PI) بیماران (که از تقسیم نمره EDSS (جدول ۱) آخرین معاینه بر مدت زمان بیماری (به ماه) به دست می‌آید تعریف شد.^{۱۱} افزایش IgG index بالاتر از مقادیر طبیعی مرجع ($0.77 \leq \text{normal}$)،^۳ غیرطبیعی می‌باشد که به صورت افزایش یافته ($0.77 < \text{high} \leq 1.1$) یا خیلی افزایش یافته ($1.1 > \text{very high}$) طبقه‌بندی شد. ارتباط بین IgG index و PI، سن، جنس، انواع MS (RR-SP-PP)، نوع علائم در شروع بیماری و درمان با بتا اینترفرون به دست آمد. همچنین ارتباط بین CSF OCBs و PI را بررسی کردیم. تعیین ارتباط متغیرها توسط نرم‌افزار SPSS ویراست پانزدهم با تست‌های χ^2 ، t test و شاخص odds ratio، آنالیز چند متغیره با مدل regression انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید شد و از بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته و مقادیر $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

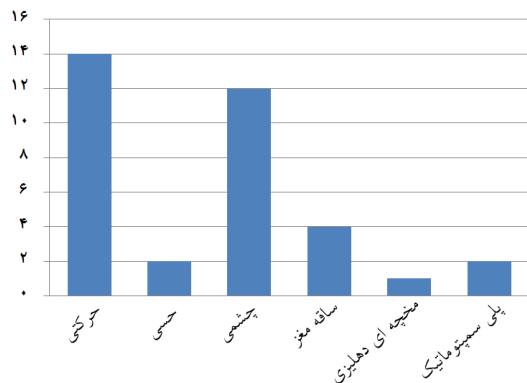
یافته‌ها

در پژوهش حاضر در مجموع ۵۴ بیمار بررسی شدند، که از این تعداد ۱۱ بیمار (۲۰/۴٪) مرد و ۴۳ بیمار (۷۹/۶٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران 31.74 ± 9.38 بود. (دامنه سن ۱۰ تا ۵۰ سال). از نظر نوع MS ۳۸ بیمار (۷۳/۱٪) نوع RR، ۱۳ بیمار (۲۵٪) نوع SP و یک

است.^{۱۲} همچنین افزایش IgA در مایع مغزی نخاعی نشانه پیش‌آگهی خوب گزارش شده است.^{۱۳} توجیه یافته‌های فوق احتمالاً دخالت فعالیت سیستم کمپلمان و تجزیه میلیون توسط IgG و مخصوصاً IgM در روند بیماری است، ولی IgA نقشی در مسئله فوق ندارد.^{۱۴} غلظت MBP (پروتئین پایه‌ای میلیون) در مایع مغزی نخاعی، در مبتلایان به نوریت اپتیک، ارتباط معنی‌داری با میزان حدت بینایی و نیز با Kurtzke EDSS (جدول مربوط به ناتوانی‌های بیماری) دارد. همچنین مشخص شده است که میزان MBP در مایع مغزی نخاعی، به‌طور مستقیم با تعداد لکوسیت CSF و سنتز IgG و به‌طور معکوس با سنتز IgA ارتباط دارد.^{۱۵} با توجه به تحقیقات یاد شده و نظر به کمبود این نوع از مطالعات در کشورمان، در این مطالعه ارتباط بین میزان IgG اینترآکتال و پیشرفت بیماری MS را در بیماران ایرانی بررسی کرده‌ایم.

روش بررسی

در این مطالعه شاهد موردی، ۵۴ فرد مبتلا به MS شناخته شده قطعی بالینی و آزمایشگاهی در مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران (۲۰ بیمار) و مرکز پزشکی الزهراء اصفهان (۳۴ بیمار) انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد بیماران با $PI > 0.05$ (ایندکس پیشرفت)، گروه مورد (بیماران با تشخیص MS، که بیماری آنها با پیشرفت همراه بوده است) و بیماران با $PI \leq 0.05$ گروه شاهد (بیماران با تشخیص MS، که وضعیت بیماری آنها ثابت بوده است و پیشرفت نداشته است) می‌باشند. گروه‌های مورد و شاهد از نظر جنس، سن، نوع MS، نوع علائم در شروع بیماری و درمان یا عدم درمان با بتا اینترفرون با یکدیگر همسان شدند. معیار انتخاب بیماران با تشخیص MS شناخته شده قطعی بالینی Clinically Definite MS (CD MS) عبارت است از: دو "حمله" یا عود بالینی و شواهد بالینی مبنی بر وجود دو ضایعه جداگانه و یا دو حمله بیماری همراه با شواهد بالینی دال بر وجود یک ضایعه و یافته پاراکلینیک دال بر وجود یک ضایعه دیگر، دو حمله بالینی باید قسمت‌های متفاوتی از سیستم عصبی را شامل شوند، حمله‌ها حداقل یک‌ماه از یکدیگر فاصله داشته باشند و هر علامت یا نشانه باید حداقل ۲۴ ساعت ادامه داشته باشند.^{۳۰} با توجه به اینکه تفاوت میانگین IgG index در گروه‌های Case و کنترل $\mu_1 - \mu_2 = 0.39$ و انحراف معیار هر یک (S_1 و S_2)، ۰/۵ گزارش شده است.^{۱۱} حجم نمونه هر گروه ۲۵ نفر برآورد



نمودار ۱- علائم شروع بیماری

در شروع بیماری ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) دارای علائم حرکتی، ۱۳ نفر (۳۲/۵٪) چشمی، ۵ (۱۲/۵٪) ساقه مغزی، سه نفر (۷/۵٪) حسی، سه بیمار (۷/۵٪) پلی سمپتوماتیک (حرکتی و چشمی) بودند. یک بیمار (۲/۵٪) علائم منجمه‌ای دهلیزی داشت. (اطلاعات ۱۴ بیمار کامل نبود).

جدول ۱- نمره EDSS

| نمره EDSS | توصیف |
|-----------|--|
| ۰ | معاینه عصبی نرمال |
| ۱ | ناتوانی ندارد، علائم خفیف در یک سیستم فانکشنال |
| ۱/۵ | ناتوانی ندارد، علائم خفیف در بیش از یک سیستم فانکشنال |
| ۲ | ناتوانی خفیف در یک سیستم فانکشنال |
| ۲/۵ | ناتوانی خفیف در دو سیستم فانکشنال |
| ۳ | ناتوانی متوسط در یک سیستم فانکشنال یا ناتوانی خفیف در سه یا چهار سیستم فانکشنال |
| ۳/۵ | کاملاً متحرک اما با ناتوانی متوسط در یک سیستم فانکشنال |
| ۴ | کاملاً متحرک، می‌تواند بدون نیاز به کمک یا استراحت در حدود ۵۰۰ متر راه برود |
| ۴/۵ | کاملاً متحرک، می‌تواند بدون نیاز به کمک یا استراحت در حدود ۳۰۰ متر راه برود |
| ۵ | متحرک بدون نیاز به کمک یا استراحت در حدود ۲۰۰ متر؛ ناتوانی به حد کافی شدید که سبب اختلال فعالیت‌های روزانه شده |
| ۵/۵ | متحرک بدون نیاز به کمک یا استراحت در حدود ۱۰۰ متر؛ ناتوانی به حد کافی شدید که سبب اختلال فعالیت‌های روزانه شده |
| ۶ | نیاز به وسیله کمکی در یک طرف (مثل عصا یا بریس) برای راه رفتن در حدود ۱۰۰ متر |
| ۶/۵ | نیاز به وسیله کمکی در دو طرف برای راه رفتن در حدود ۲۰ متر |
| ۷ | حتی با کمک حدود پنج متر نمی‌تواند راه برود |
| ۷/۵ | بیش از چند قدم نمی‌تواند راه برود |
| ۸ | محدود به ویلچر یا بستر است، بسیاری از کارهای مراقبت از خود را انجام می‌دهد، از دست‌ها به‌طور مؤثر استفاده می‌کند |
| ۸/۵ | بیشتر اوقات روز در بستر است، برخی از کارهای مراقبت از خود را انجام می‌دهد، از دست‌ها تا حدودی استفاده می‌کند |
| ۹ | درمانده در بستر، می‌تواند رابطه برقرار کند یا غذا بخورد |
| ۹/۵ | کاملاً درمانده در بستر، نمی‌تواند به‌طور مؤثر رابطه برقرار کند یا غذا بخورد |
| ۱۰ | مرگ به خاطر MS |

بیمار (۱/۹٪) از نوع PP بودند. مدت زمان تشخیص بیماری تا آخرین معاینه (مدت بیماری) $۵۰/۷۳ \pm ۴۹/۲۷$ ماه بود. (دامنه ۲ تا ۲۰۴ ماه). بیشتر بیماران دارای علائم حرکتی یا چشمی در ابتدای بیماری بودند (نمودار ۱). ۱۸ بیمار (۳۵/۳٪) تاکنون با بتا اینترفرون درمان نشده بودند و ۳۳ بیمار (۶۴/۷٪) درمان با بتا اینترفرون را دریافت کرده بودند. میزان IgG Index $۱/۷۹ \pm ۱/۳۷$ mg/dl بود. میانه $۱/۲۸$ mg/dl و دامنه $۰/۳۷-۶/۸۳$ mg/dl که از این تعداد هشت بیمار (۱۶/۷٪) IgG Index طبیعی، ۱۱ بیمار (۲۲/۹٪) IgG Index بالا و ۲۹ بیمار (۶۰/۴٪) IgG Index خیلی بالا داشتند. از نظر وجود OCB در CSF ۲۲ بیمار (۴۶/۸٪) OCB منفی بودند و در ۲۵ بیمار (۵۳/۲٪) OCB دیده شد. بیماران $۰/۰۸ \pm ۰/۱۰$ با میانه $۰/۰۵$ و کمترین مقدار صفر و بیشترین مقدار $۰/۵۷$ بود که از این تعداد ۲۷ بیمار (۵۱/۹۶٪) در گروه کنترل و ۲۵ بیمار (۴۸/۱٪) در گروه case قرار گرفتند. عمل همسان‌سازی در دو گروه و کنترل از نظر سن، جنس، نوع MS، نوع علائم در شروع بیماری و درمان یا عدم درمان با بتا اینترفرون انجام گرفت. این موضوع با آزمون‌های آماری χ^2 و Student's t-test نیز تأیید شد. در گروه کنترل پنج بیمار (۲۲/۷٪) در گروه IgG Index نرمال، چهار بیمار (۱۸/۲٪) در گروه IgG Index بالا و ۱۳ بیمار (۵۹/۱٪) در گروه IgG Index خیلی بالا قرار داشتند. در گروه case دو بیمار (۸/۳٪) در گروه IgG Index نرمال، هفت بیمار (۲۹/۲٪) در گروه IgG Index بالا و ۱۵ بیمار (۶۲/۵٪) در گروه IgG Index خیلی بالا قرار داشتند که با انجام آزمون آماری χ^2 تفاوت معنی‌دار نبود ($p=۰/۴۶۸$). میزان PI در گروه با IgG Index طبیعی $۰/۰۵ \pm ۰/۰۷$ با میانه $۰/۰۳$ و دامنه $۰-۰/۲$ بود، در گروه با IgG Index بالا $۰/۰۶ \pm ۰/۰۵$ با میانه $۰/۰۶$ و دامنه $۰-۰/۱۶$ بود و در گروه با IgG Index خیلی بالا $۰/۱۰ \pm ۰/۱۳$ با میانه $۰/۰۶$ و دامنه $۰-۰/۵۷$ بود. با انجام آزمون آماری ANOVA بین سه گروه اختلاف معنی‌داری یافت نشد ($p=۰/۵۰۰$). میزان IgG Index با افزایش سن بیماران کاهش می‌یافت. این رابطه از نظر آماری معنی‌دار و با شدت متوسط بود ($r=-۰/۳۵$, $p=۰/۰۲۱$). میزان IgG Index مردان $۱/۳۹ \pm ۰/۹۵$ و در زنان $۱/۸۷ \pm ۱/۴۳$ بود که این رابطه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=۰/۲۵۴$). میزان IgG Index در بیماران RR $۱/۷۸ \pm ۱/۴۵$ و در بیماران SP $۲/۰۴ \pm ۱/۲۴$ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=۰/۵۹۰$). در گروه PP فقط یک بیمار با IgG Index $۱/۴۱$ بود که در آنالیز آماری قرار نگرفت. میزان IgG Index

همچنین این ارتباط هماهنگ با مطالعه Seltebjerg هست که نشان داد در بیماران با اولین حمله احتمالی MS میزان IgG ایتراکتال با MRI مغزی غیر طبیعی ارتباط دارد.^{۱۹} در این مطالعه همانند مطالعات Rudick و Izquierdo مقادیر IgG Index در زنان بیشتر از مردان بود، با این وجود در مطالعه ما ارتباط معنی دار نبود.^{۱۱،۱۶} علت این یافته احتمالاً تفاوت‌های دو جنس در پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی می‌باشد. بیماران نوع SP، IgG Index بالاتری نسبت به نوع RR داشتند، هرچند که این رابطه از نظر آماری معنی دار نبود ولی این مطلب را پیشنهاد می‌کند که بیماران که بعد از یک دوره تخفیف-تشدید علائم، سیر پیشرفت را طی می‌کنند، IgG Index بالاتری نسبت به بیماران که بیماری آنها از نوع RR به SP تبدیل نمی‌شود، دارند. با توجه به آنکه میزان سنتز ایتراکتال IgG تقریباً ثابت است به نظر می‌رسد که یافتن مقادیر بالای IgG Index در زمان تشخیص MS در بیماران، با پیشرفت بیماری آنها در آینده ارتباط داشته باشد. در مطالعات دیگری هم مقادیر بالاتر IgG Index در بیماران نوع SP نسبت به نوع‌های RR و PP یافت شده است.^{۱۱،۲۰،۲۱} اکثر نویسندگان معتقدند که سیر بیماری بیش از تظاهر اولیه بیماری در تعیین پیش‌آگهی اهمیت دارد.^{۲۲،۲۳} با آنکه Kurtzke ارتباطی بین علائم شروع بیماری و ناتوانی‌های بعدی پیدا نکرد ولی در مطالعه ما همانند مطالعه Thompson بیماران که در شروع بیماری علائم حسی یا چشمی داشتند IgG Index و PI پایین‌تری داشتند.^{۲۲،۲۴} درمان با استروئیدها موجب کاهش قابل ملاحظه سنتز CSF IgG می‌شود. ولی دیگر درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی از قبیل آزاتیوپرین (azathioprine) چنین اثری ندارند.^{۱۶} در مطالعه ما بیماران که با بتا ایتروفون درمان شده بودند مقادیر کمتر IgG Index را نشان دادند. نتایج مطالعه‌ای مربوط به ۶۲ بیمار مبتلا به MS که تحت درمان با بتا ایتروفون قرار گرفته بودند، نشان داد که درمان با بتا ایتروفون کاهش قابل ملاحظه لکوسیت‌ها در CSF را منجر می‌شود. در همین مطالعه شمارش لکوسیت‌ها رابطه نسبتاً قوی را با IgG Index نشان داد.^{۱۸} در مطالعه ما بیماران که فاقد OCB در CSF بودند PI کمتری نسبت به بیماران OCB مثبت داشتند. با آنکه این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود ولی به نظر می‌رسد بیماران فاقد OCB نسبتاً سیر خوش‌خیم‌تری از بیماری را داشته باشند. این یافته هماهنگ با برخی مطالعات دیگر است.^{۱۲،۲۵} اگرچه این مطالعه ارزش پروگنوستیک قابل ملاحظه‌ای را

بیمارانی که علائم حسی در شروع بیماری داشتند $1/01 \pm 0/58$ ، در بیماران با علائم حرکتی $1/90 \pm 1/545$ ، در بیماران با علائم چشمی $2/00 \pm 1/76$ ، در بیماران با علائم ساقه مغزی $2/22 \pm 1/36$ و در بیماران پلی سمپتوماتیک $3/26 \pm 0/8$ بود که با انجام آزمون آماری ANOVA تفاوت معنی داری به دست نیامد ($p=0/337$). در گروه علائم منجمه‌ای-دهلیزی فقط یک بیمار با IgG Index معادل $1/39$ وجود داشت. میزان IgG Index در بیماران که بتا ایتروفون دریافت کرده بودند $1/82 \pm 1/29$ و در بیماران که بتا ایتروفون دریافت نکرده بودند $1/93 \pm 1/58$ بود که تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/802$). در گروهی که OCB در CSF نداشتند میزان $PI 0/05 \pm 0/04$ با میانۀ $0/05$ و دامنه $0-0/13$ بود و در گروه OCB مثبت میزان $PI 0/08 \pm 0/10$ با میانۀ $0/045$ و دامنه $0-0/42$ بود، که با آزمون t-test اختلاف معنی داری بین دو گروه به دست نیامد ($p=0/161$).

بحث

افزایش تولید CSF IgG که توسط IgG index مشخص می‌شود و مثبت شدن OCBS نشان‌دهنده التهاب مزمن در بافت مغزی می‌باشد. هرچند این یافته‌ها در تشخیص MS حائز اهمیت می‌باشند ولی اهمیت نقش آنها در تعیین پیش‌آگهی بیماری هنوز قطعی نشده و در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است. در مطالعه ما میانگین IgG Index $0/9$ پایین‌تر از میانگین IgG Index در مطالعه Izquierdo بود، ولی مشابه مطالعه Rudick بود.^{۱۱،۱۶} به نظر می‌رسد این تفاوت به این علت باشد که مطالعه ما و مطالعه Rudick هر دو در چند مرکز صورت گرفته است. PI میزان پیشرفت EDSS را در طول زمان نشان می‌دهد و در حال حاضر بهترین مقیاس برای سنجش پیشرفت و فعالیت بیماری MS است. در بیماران مورد بررسی در این مطالعه PI بالاتر با مقادیر بیشتر IgG Index مرتبط بود. به طوری که $0/22/7$ بیماران با PI کمتر از $0/05$ (گروه کنترل) IgG Index نرمال داشتند، در حالی که فقط $3/8$ بیماران با PI بالاتر از $0/05$ (گروه case) IgG Index نرمال داشتند، هر چند در مطالعه ما این ارتباط معنی دار نبود ولی نتایج مشابهی در مطالعات نویسندگان دیگر ذکر شده.^{۱۱،۱۷} این یافته را می‌توان بر این اساس توجیه کرد که پیش‌آگهی در MS با پاسخ ایمنی هومورال غیر طبیعی مرتبط است و بنابراین سیر خوش‌خیم‌تر بیماری با مقادیر نرمال IgG Index همراه می‌باشد.^{۱۸}

به نظر می‌رسد بتوان IgG Index را همراه با دیگر معیارهای بالینی و پاراکلینیک به‌عنوان مارکری برای فعالیت و پیشرفت بیماری در نظر گرفت. مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بیشتر جهت تعیین حساسیت تست‌های پروگنوستیک ایمونولوژیک نیاز می‌باشد.

برای IgG Index نشان نداد، ولی تمایل به پروگنوز بهتر را در بیماران با مقادیر کمتر IgG Index پیشنهاد می‌کند. به‌طوری‌که بیماران با مقادیر بالاتر از ۱/۱ mg/dl شانس بیشتری برای بدتر شدن بیماری در آینده داشته و توصیه می‌شود که درمان آنها هرچه زودتر شروع شود.

References

1. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, Montalban X, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085-96.
2. Hartung HP. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. *Immunological Markers of Disease Activity in MS* 1997; 103: 55-6.
3. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests: A Handbook Synopsis of Laboratory Medicine. 5th ed. Boston: Little, Brown & Company; 1992.
4. Victor M, Ropper AH. Adams and victor's principles of neurology. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.
5. Qin Y, Duquette P. B-cell immunity in MS. *Int MS J* 2003; 10: 110-20.
6. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellotte WW. The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1998; 51: 885-7.
7. Uriá DF, Menes BB, Calatayud MT, Arribas JM. Prognostic factors in multiple sclerosis in a population-based series in Asturias. *Neurologia* 1994; 9: 182-7.
8. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis in neurologic diseases: relationship with disability in MS. *Neurology* 2002; 58: 824-6.
9. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 2002; 59: 555-9.
10. Verjans E, Theys P, Delmotte P, Carton H. Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I. *J Neurol* 1983; 229: 155-65.
11. Izquierdo G, Angulo S, Garcia-Moreno JM, Gamero MA, Navarro G, Gata JM, et al. Intrathecal IgG synthesis: marker of progression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 158-63.
12. Stendahl-Brodin L, Link H. Relation between benign course of multiple sclerosis and low-grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 102-5.
13. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellotte WW. The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1998; 51: 885-7.
14. Vrethem M, Fernlund I, Ernerudh J, Ohman S. Prognostic value of cerebrospinal fluid IgA and IgG in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 469-71.
15. Sellebjerg F, Christiansen M, Nielsen PM, Frederiksen JL. Cerebrospinal fluid measures of disease activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 475-9.
16. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, Ransohoff RM, Richert JR, Jacobs LD, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *J Neuroimmunol* 1999; 93: 8-14.
17. McMillan SA, McDonnell GV, Douglas JP, Hawkins SA. Evaluation of the clinical utility of cerebrospinal fluid (CSF) indices of inflammatory markers in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 239-43.
18. Stendahl-Brodin L, Link H. Relation between benign course of multiple sclerosis and low-grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 102-5.
19. Sellebjerg F, Jensen CV, Christiansen M. *J Neuroimmunol* 2000; 108: 207-15.
20. Paolino E, Fainardi E, Ruppì P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 572-5.
21. Moreau T, Confavreux C. Can the prognosis of multiple sclerosis be predicted? *Pathol Biol* 2000; 48: 132-8.
22. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis: 8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977; 30: 819-30.
23. Bonduelle M, Bouygues P, Degos CF, Gauthier C. Benign forms of multiple sclerosis : a reevaluation (author's transl). *Rev Neurol (Paris)* 1979; 135: 593-604.
24. Thompson AJ, Hutchinson M, Brazil J, Feighery C, Martin EA. A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. *Q J Med* 1986; 58: 69-80.
25. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 27-30.

Prognostic value of intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis: a study in 54 patients

Abstract

Najafi F. ^{*1}
Ghaffarpour M. ²
Najafi M R. ³
Aghamohammadi A. ⁴
Saadatnia M H. ³

1- Medical Student
2- Department of Neurology
Tehran University of Medical
Sciences

3- Department of Neurology,
Esfahan University of Medical
Sciences

4- Department of Pediatric,
Tehran University of Medical
Sciences

Background: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system with multifocal areas of demyelination. Despite an increased understanding of the mechanisms causing MS, immunological factors that indicate disease activity are only starting to be discovered. Chronic brain inflammation is often associated with an increase in production of IgG in the CSF as determined by the IgG index (normal ≤ 0.77) and oligoclonal bands (OCBs). Different studies have found variable correlations between these two factors and disease progression. We herein evaluate the correlation of IgG index and OCB with disease progression in Iranian MS patients.

Methods: The IgG index was measured in 54 patients with multiple sclerosis. The progression index (PI), type of disease course and the presence of OCBs were compared in patients with normal, high and very high IgG index.

Results: PI was higher in patients with very high IgG indexes (0.10 ± 0.13) vs. patients with high (0.06 ± 0.05) and normal IgG indexes (0.05 ± 0.07 ; $p > 0.05$). Secondary progressive (SP) patients had higher IgG indexes than those with relapsing-remitting (RR) courses (2.04 ± 1.24 for SP vs. 1.78 ± 1.45 for RR; $p > 0.05$). The PI was higher in OCB-positive MS patients (0.08 ± 0.10) vs. OCB-negative patients (0.05 ± 0.04) ($p > 0.05$).

Conclusion: Although the findings of this study need to be treated with some caution since this is not a prospective evaluation, the results indicate a trend toward better prognosis of the disease in patients with lower IgG index values. We think that the IgG index is a useful marker of disease activity in MS. Patients with IgG indexes above 1.1 could have an increased risk of progression and they would benefit from early treatment with immunomodulator agents. Our results did not reveal statistically significant prognostic value for IgG index in patients with multiple sclerosis. Thus the results warrant prospective studies to verify the prognostic value of intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis, cerebrospinal fluid, IgG intrathecal synthesis, prognosis.

* Corresponding author: 2nd floor, No 60, Alley 11, Amirabad street, PO BOX: 1439736313, Tehran, IRAN
Tel: +98-912-3055582
email:
faridehnajafi@student.tums.ac.ir