تاثیر درمان با گاماگلبولین وریدی در میوپاتی‌های التهابی مقاوم به درمان‌های رایج

*دکتر فاطمه شیرانی I
دکتر جعفر فرقانی‌زاده II

چکیده

قدم اصلی در درمان دارویی بیماری‌های التهابی عضله کورتیکواستروییید و گاهی داروهای سرکوب‌گر ایمنی می‌باشد. از آن جا که در بعضی مواقع بیماران به این درمان‌ها مقاوم می‌شوند و از سوی دیگر این داروها عوارض زیادی در دراز مدت دارند، درمان‌های دیگری از جمله ایمنوگلبولین وریدی(IVIG) به کار گرفته شده‌اند. براساس این مطلب مطالعه حاضر جهت بررسی اثرات IVIG صورت گرفت. در این مطالعه ۵ بیمار بزرگسال(٤ زن و ۱ مرد) با متوسط سنی ٤۹ سال که مبتلا به میوپاتی التهابی(۳ نفر پلی‌میوزیت و ۲ نفر درماتومیوزیت) و مقاوم به درمان بودند، برای آن‌ها IVIG با دوز بالا تجویز شد. قبل از درمان ذکر شده، بیماران درمان‌های معمول مانند پردنیزولون(۵ نفر)، متوترکسات(۲ نفر)، آزاتیوپرین(۳ نفر) و هیدروکسی کلروکین(۱ نفر) دریافت کرده بودند. در این بیماران IVIG به میزان ۲ گرم به ازای کیلوگرم در عرض ٤ روز در هر ماه تجویز گردید و ارزیابی براساس قدرت عضلات پروگزیمال، میزان گرفتاری مری و آنزیم‌های عضله صورت گرفت. متوسط قدرت عضلانی قبل و بعد از پایان دوره IVIG به طور چشم‌گیری بهبود پیدا کرد و عارضه دارویی وجود نداشت. یک بیمار به علت سرطان کولون فوت کرد و ۱ بیمار ۲ سال بعد از پایان دوره IVIG دچار عود شد. این مطالعه موثر بودن IVIG در درمان پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت مقاوم به درمان‌های معمول را تایید کرد بدین معنی که این درمان می‌تواند جای‌گزین سایر درمان‌ها شده یا در کاهش دوز استروییید و سایر داروهای سایتوتوکسیک مفید باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – پلی‌میوزیت ۲ – درماتومیوزیت ۳ – IVIG

مقدمه

بیماری‌های التهابی عضله مانند درماتومیوزیت و پلی‌میوزیت از بیماری‌های ناشایع بافت همبند هستند که عامل آن‌ها ناشناخته بوده و نقش علل ژنتیک، اختلالات اتوایمون و عوامل محیطی مانند ویروس‌ها در ایجاد آن مطرح شده است.

این بیماران با ضعف عضلانی پروگزیمال(کمربند شانه و لگن) مراجعه می‌کنند و آنزیم‌های عضلانی در آن‌ها بالا و مطالعه EMG مثبت است و بیوپسی عضله انفیلتراسیون سلول‌های التهابی را در بافت عضله نشان می‌دهد.[۱و ۲] در موارد شدید بیماری، درگیری عضلات حلق و تنفسی وجود دارد که سبب ایجاد دیسفاژی و ضعف تنفسی می‌گردد. درمان اصلی این بیماران کورتیکواستروییید بوده اما در موارد مقاوم یا شدید بیماری، از سایر داروهای

I) استادیار و فوق‌تخصص روماتولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران. (*مولف مسئول)

II) استاد و فوق‌تخصص روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

ایمونوساپرسیو مانند آزاتیوپرین، متوترکسات، سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید و گاهی نیز پلاسمافرز و اشعه به کل بدن استفاده می‌شود.[۱و ۳] با وجود درمان‌های ذکر شده گاهی بیماران پاسخ درمانی مناسب نمی‌دهند که در این موارد می‌توان از IVIG(Intravenous gammaglubin) استفاده کرد.

اثر IVIG در بعضی از بیماری‌ها مانند ترومبوسیتوپنی اتوایمون و واسکولیت کاواوازاکی ثابت شده است[۲و ٤] و براساس یک مطالعه، اثر IVIG روی ۲۰ بیمار مبتلا به میوپاتی التهابی موفقیت‌آمیز بوده است.[۵]

در مطالعه‌ای دیگر IVIG در درماتومیوزیت جوانان موثر گزارش گردید[٦و ۷] و در یک مطالعه دیگر در اولین قدم به عنوان درمان میوپاتی التهابی به کار برده شد.[۸و ۹] با توجه به مطالعات ذکر شده در تعدادی از بیماران مبتلا به میوپاتی التهابی که نسبت به درمان‌های معمول مقاوم بوده و در بخش روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول بستری شده بودند این درمان مورد استفاده قرار گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه بیمارانی که از بهمن‌ماه سال ۱۳۸۰ تا شهریور ماه ۱۳۸۲ در بخش روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول بستری شده بودند، تحت درمان با IVIG قرار گرفتند. چهار نفر از بیماران زن و ۱ نفر مرد بودند و ۲ بیمار درماتومیوزیت و ۳ بیمار پلی‌میوزیت داشتند.

در تمام بیماران معیارهای تشخیص میوپاتی التهابی براساس معیارهای Bohan and Peter وجود داشت که شامل ضعف عضلات پروگزیمال، افزایش آنزیم‌های عضلانی، تغییرات میوپاتیک در مطالعه EMG، تغییرات آسیب‌شناسی به نفع التهاب عضله و تغییرات پوستی (شاخص درماتومیوزیت) بود. سه بیمار(۲ نفر درماتومیوزیت و ۱ نفر پلی‌میوزیت) تحت درمان‌های مختلف از جمله کورتیکواستروییید، آزاتیوپرین، متوترکسات، هیدروکسی کلروکین قرار گرفته بودند که به علت تشدید ضعف عضلانی و دیسفاژی برای آن‌ها IVIG تجویز شد. دو بیمار مبتلا به پلی‌میوزیت که تنها کورتیکواستروییید دریافت کرده بودند به علت ضعف عضلانی شدید و درگیری عضلات تنفسی، تحت تهویه مکانیکی قرار گرفتند و همزمان با شروع درمان‌های سایتوتوکسیک IVIG نیز برای آن‌ها تجویز شد.

متوسط سنی بیماران ٤۹ سال(٦۰-٤۱ سال) و متوسط طول مدت بیماری قبل از دریافت IVIG، ۲/۸ سال(۳ ماه تا ۱۱ سال) به دست آمد. درمان‌های انجام شده شامل پردنیزولون(۵ نفر)، متوترکسات(۲ نفر)، آزاتیوپرین(۳ نفر) و هیدروکسی کلروکین(۱ نفر) بود. به جز در ۲ بیمار مبتلا به پلی‌میوزیت که تنها استروییید برایشان تجویز شده بود، سایر بیماران درمان ترکیبی ۲ سایتوتوکسیک، یعنی آزاتیوپرین و متوترکسات را دریافت کرده بودند.

برنامه درمانی به صورت تزریق وریدی IVIG به میزان ۲ گرم به ازای کیلوگرم طی ٤ روز در هر ماه بود. دو بیمار ۱ نوبت، ۱ بیمار ۳ نوبت، ۱ بیمار ٤ نوبت و ۱ بیمار ۵ نوبت به صورت تزریق ماهانه IVIG دریافت کردند. بررسی بالینی بیماران شامل بررسی قدرت عضلات پروگزیمال اندام فوقانی و تحتانی براساس معیارهای British Medical Research Council Grading System (صفر تا ۵) و پرسش‌هایی در رابطه با دیسفاژی نسبت به جامدات و مایعات و آزمایش آنزیم‌های عضله(CPK، LDH) بود.

نتایج

بیماران این مطالعه شامل ٤ زن و ۱ مرد بودند و متوسط سنی آن‌ها ٤۷ سال بود. سه بیمار مبتلا به پلی‌میوزیت و ۲ بیمار مبتلا به درماتومیوزیت بودند که قبل از درمان با IVIG، داروهای مختلف از جمله پردنیزولون، متوترکسات، آزاتیوپرین و هیدروکسی کلروکین دریافت می‌کردند(جدول شماره ۱).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

جدول شماره ۱- مشخصات بالینی بیماران میوپاتی التهابی تحت درمان IVIG

شماره بیمار	تشخیص	سن	جنس	مدت بیماری قبل از IVIG	درمان‌های قبل از IVIG	تعداد دوره‌های IVIG
۱	PM	۵۹	زن	۸ ماه	پردنیزولون ـ MTX ـ AZT	۱
۲	DM	۳۱	زن	۱۰ سال	پردنیزولون ـ MTX ـ AZT ـ HCQ	۱
۳	DM	٤٦	مرد	۱۵ ماه	پردنیزولون ـ AZT	۳
٤	PM	۵۸	زن	۸ ماه	پردنیزولون	۵
۵	PM	٤۱	زن	۱ سال	پردنیزولون	٤

IVIG: Intravenous Immunoglobin, PM: Polymyositis, DM: Dermatomyositis, AZT: Azathioprine, MTX: Methotrexate, HCQ: Hydroxychloroquine

در تمام بیماران قدرت عضلانی بعد از پایان دوره درمانی با IVIG افزایش یافته بود که در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲- مقایسه قدرت عضلانی* در عضلات پروگزیمال اندام فوقانی و تحتانی قبل و بعد از پایان دوره درمان با IVIG

شماره بیمار	قبل از IVIG	بعد از IVIG
۱	۳/۵	٤/۵
۲	۳/۵	٤/۵
۳	۳/۵	۵/۵
٤	۳/۵	۵/۵
۵	۳/۵	۵/۵

براساس British Medical Research Council's(0-5)*

در مواردی که افزایش سطح آنزیم‌های عضلانی قبل از درمان با IVIG وجود داشت، پس از درمان کاهش آن مشاهده گردید. دو بیمار مبتلا به پلی‌میوزیت که قبل از بستری تنها استرویید دریافت کرده بودند و به علت ضعف عضلات تنفسی تحت تهویه مکانیکی قرار گرفته بودند، با درمان IVIG از دستگاه تهویه مکانیکی جدا شدند. برای ۱ بیمار مبتلا به درماتومیوزیت که کلسینوز پوستی و پدیده رینود داشت و ۱ بار به علت واسکولیت و نکروز روده لاپاراتومی شده بود، به علت دیسفاژی و ضعف عضلات، IVIG تجویز گردید. در ۱ بیمار مبتلا به پلی‌میوزیت که کم‌خونی و کاهش وزن شدید داشت و در کولونوسکوپی انجام شده پولیپ روده بزرگ مشاهده شده بود، بررسی آسیب‌شناسی بدخیمی را گزارش کرد و بیمار ۳ ماه بعد از دریافت ۱ نوبت IVIG فوت کرد.

مقایسه سطح آنزیم LDH و CPK در بیماران قبل و بعد از پایان دوره درمان با IVIG در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. در هیچ یک از بیماران عارضه جانبی در رابطه با تزریق IVIG دیده نشد و تمام آن‌ها به خوبی درمان را تحمل کردند. در پی‌گیری انجام شده ۱ بیمار فوت کرده بود، ۱ بیمار بعد از ۲ سال به طور مجدد دچار عود شد که با گرفتن IVIG در مرکز دیگری بهبود یافت و ۳ بیمار دیگر با درمان‌های خوراکی تحت کنترل هستند.

جدول شماره ۳- مقایسه سطح آنزیم *CPK و **LDH بیماران قبل و بعد از پایان دوره درمان با IVIG

شماره بیمار	قبل از IVIG		بعد از IVIG	
	LDH	CPK	LDH	CPK
۱	۵۹۵	۷۱	۵٦۰	۵۵
۲	٦۳۹	۱۳۰	۷۱۰	۷۵
۳	۷۲۰	٦۰	۲۲۵	۲۰
٤	۷۵	۱۷۸	۳۵۰	۸۹
۵	٦۷۵	۵۳	۲۵۰	۸۹

*CPK(۲۵-۱۹۵)، **LDH(۲۵۰-۵۰۰)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

بحث

بیماری‌های التهابی عضله با مکانیسم‌های مختلفی رخ می‌دهد. اتو آنتی‌بادی‌های اختصاصی عضله در تعدادی از این بیماران و رسوب ایمنوگلبولین‌های IgG، IgM و کمپلمان در اطراف عروق در درماتومیوزیت دیده می‌شود. مکانیسم ایمنی هومورال نقش مهمی در این بیماری دارد و در پلی‌میوزیت انفیلتراسیون سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای در اطراف فیبرهای عضله وجود دارد و مکانیسم ایمنی سلولی در پلی‌میوزیت پررنگ‌تر می‌باشد.[۱۰و ۱۱]

اولین اقدام درمانی در میوپاتی‌های التهابی تجویز کورتیکواستروییید می‌باشد که بیش از ۵۰٪ بیماران با این درمان پیش‌آگهی خوبی دارند. در بیماران مقاوم به استروییید استفاده از سایر داروهای ایمونوساپرسیو مانند آزاتیوپرین، متوترکسات، سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید و گاهی پلاسمافرز توصیه می‌شود.[۱۲و ۱۳] این درمان‌ها همیشه موثر نبوده و از سوی دیگر عوارض زیادی با مصرف این داروها در بیمار دیده می‌شود که در این بیماران استفاده از ایمنوگلبولین وریدی توصیه شده است. این درمان به عنوان اولین اقدام درمانی در بیمارانی که به تازگی شناخته شده‌اند و نیز در بیماران مقاوم به سایر درمان‌ها مورد استفاده قرار گرفته که نتایج خوبی به دنبال داشته است. این درمان عارضه کمی دارد و به خوبی تحمل می‌شود.[۱و ۹]

اولین بار مطالعه در زمینه مصرف IVIG در رابطه با میوپاتی‌های التهابی در سال ۱۹۹۰ انجام شد.[۵و ۱۲] درمان با IVIG در بیماری‌های دیگر از جمله ITP، حاملگی و سندرم آنتی‌فسفولیپید مقاوم به سایر درمان‌ها[۲] و نیز در بیماری‌های نوروماسکولر از جمله میاستنی گراو و انواع میوپاتی‌ها و سندرم گیلن‌باره به کار برده شده است.[۴و ۹]

IVIG در میوزیت همراه حاملگی مورد استفاده قرار گرفت که هیچ نوع عارضه‌ای در مادر و جنین دیده نشد.[۵، ۱۲و ۱۴] در بیماران مطالعه حاضر که تمام آن‌ها مقاوم به درمان با استروییید و سایر داروهای سایتوتوکسیک بودند به خوبی به درمان پاسخ دادند. یک بیمار فوت کرد که علت آن بدخیمی کولون بود و ۱ مورد نیز عود وجود داشت که با درمان مجدد IVIG درمان شد. به دنبال تزریق IVIG بروز عوارضی مانند تب، تعریق، تغییرات فشار خون به ندرت گزارش شده است.[۱۲و ۱۳]

در ۱ مطالعه نیز عوارضی مانند سردرد، راش پوستی و ترومبوفلبیت به دنبال مصرف IVIG در بیماری‌های نورولوژیک مانند آمیوتروفی دیابتی، مولتیپل اسکلروز و گیلن باره ذکر شده است.[۳و ۴] مصرف این دارو در بیماران با کمبود ایمنوگلبولین IgA ممنوع می‌باشد.[۲و ۱۵] در بیماران این مطالعه هیچ عارضه‌ای دیده نشد و دارو به خوبی تحمل گردید.

در مطالعات دیگر قبل از تزریق IVIG اغلب بیماران آنزیم‌های عضلانی بالایی داشتند اما در بیماران مطالعه حاضر به خصوص CPK در اغلب موارد در محدوده طبیعی بود که شاید به علت شدت ضعف و جای‌گزینی فیبروز و نسج چربی در عضله یا تخلیه‌شدن عضله از آنزیم‌ها باشد.[۷و ۱۰]

IVIG در بیماری‌های التهابی با مکانیسم‌های مختلف عمل می‌کند، به طور مثال بخش Fc ایمنوگلبولین سبب بلوک رسپتورهای Fc موجود در سیستم رتیکولواندوتلیال یا حذف ایمیون کمپلکس در گردش خون می‌شود و نیز موجب مهار تولید آنتی‌بادی‌ها و جلوگیری از تکثیر سلول‌های لنفوسیت T می‌گردد.[۳و ۱۰]

نکته مهم در مورد استفاده از IVIG مسئله قیمت آن است که در تصمیم‌گیری پزشک جهت به‌کارگیری این دارو مشکل ایجاد می‌کند. با توجه به این که عوارض IVIG نسبت به سایر داروهای سایتوتوکسیک بسیار کم‌تر می‌باشد، با وجود گرانی قیمت دارو می‌توان در بیماران از آن استفاده کرد به خصوص در بیماران مقاوم به سایر داروها که استفاده از آن اجباری می‌باشد.

در بعضی از مطالعات مقدار نصف دوز درمانی به عنوان درمان نگه‌دارنده توصیه شده است.[۲و ۸] در نهایت با توجه به عوارض کم این دارو و تحمل خوب آن در بیماران می‌توان در بیماری‌های میوپاتی التهابی مقاوم به سایر درمان‌ها از آن استفاده کرد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

منابع

1- Grogan PM, Katz JS. Inflammatory myopathies. Curr Treat Options Neurol 2004; 6(2): 155-61.

2- Braun-Moscovici Y, Furst DE. Immunoglobulin for rheumatic diseases in the twenty-first century. Curr Opin Rheumatol 2003; 15(3): 237-45.

3- Dalakas MC. Therapeutic approaches in patients with inflammatory myopathies. Semin Neurol 2003; 23(2): 199-206.

4- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. JAMA 2004; 291(19): 2367-75.

5- Cherin P, Herson, Weshler B, Piette JC, Bletry O, Cuotellier A, et al. Efficacy of intravenous gammaglubin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. Am J Med 1991; 91: 162-8.

6- Galeazzi M, Bellucci AM, Cupler E, Spector S, Koffman B, Sonies B, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in a case of juvenile dermatolyositis. Clin Rheumatol 1996; 15: 215-6.

7- Brownell AK. Intravenous immunoglobulin for dermatomyositis. N Engl J Med 1994; 330: 1392-3.

8- Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long term follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic refractory polymyositis. Arthritis Rheum 2002; 46: 467-74.

9- Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilco PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 2003; 27(4): 407-25.

10- Dalakas MC, Illa I, Walter MC, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, et al. A controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin Infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 1993; 329: 1993-2000.

11- Dalakas MC. Controlled studies with high dose intravenous immunoglubin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. Neurology 1998; 51: 537-45.

12- Lang BA, Laxer RM, Murphy G. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. Am J Med 1991; 91: 169-72.

13- Cherin P, Hersons, Weshler B, Piette JC, Bletry O, Cuotellier A, et al. Intravenous immunoglobulin for polymyositis and dermatomyositis. Lancet 1990; 2: 116.

14- Park IW, Suh YJ, Han JH, Shin YS, Choi JH, Park HS, et al. Dermatomyositis developing in the first trimester of pregnancy. Korean J Intern Med 2003; 18(3): 196-8.

15- Cherin P, Herson S, Weshler B, Piette JC, Bletry O, Cuotellier A, et al. Autoimmune disease, IgA deficiency and intravenous immunoglobulin treatment. Am J Med 1992; 93: 114.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]

Efficacy of Intravenous Gammaglobulin Therapy in Inflammatory Myopathies Refractory to Conventional Treatments

***F. Shirani, MD** [I] ***J. Forghani Zadeh, MD** [II]

Abstract

The mainstay of pharmacologic therapy in patients with inflammatory myositis is corticosteroid and sometimes immunosuppressive drugs. However, because patients sometimes become refractory to these drugs and since these drugs have potential short and long-term toxicities, an alternate therapy is highly desirable. Therefore, a pilot study was initiated using intravenous gammaglobulin(IVIG) in the treatment of inflammatory myositis. Five adult patients (4 female, 1 male), with mean age of 49 years and chronic refractory myositis (3 polymyositis, 2 dermatomyositis) were treated with high dose of IVIG after the patients had received the following traditional treatments: Prednisolone(n=5), Methotrexate(n=2), Azathioprine(n=3), and Hydroxychloroquine(n=1). Patients received 2gr/kg IVIG 4 days per month. The clinical assessment involved the evaluation of proximal muscle power, esophageal disorder and muscle enzyme level(CPK-LDH). Mean muscle power was estimated before and after IVIG therapy and was found to be significanlty improved. Side effect was absent. One patient died due to colon cancer, and one patient with polymyositis relapsed two years after the discontinuation of IVIG. The present study showed the effectiveness of IVIG in the treatment of polymyositis and dermatomyositis, replacing or reducing steroid and immunosuppressive medication.

Key Words: 1) Polymyositis 2) Dermatomyositis 3) IVIG

I) *Assistant Professor of Rheumatology. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Sattarkhan Ave., Niayesh St. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*
II) *Professor of Rheumatology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-21]