

فراوانی فلج‌های منفرد اعصاب محرک‌ی چشم در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در اصفهان

دکتر حسن رزمجو¹، دکتر مسعود اعتمادی فر²، زهرا السادات ابطحی³،
دکتر سید محمد علی ابطحی⁴، سید حسین ابطحی³

خلاصه

مقدمه: بیماری مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis یا MS) به عنوان اصلی‌ترین علت ناتوانی عصبی در بالغین جوان محسوب می‌شود. تا امروز، شیوع دقیق فلج حرکتی چشم ناشی از درگیری اعصاب سوم، چهارم و ششم مغزی، در جمعیت مبتلا به MS در کشورمان به دقت ارزیابی نشده است. هدف این مطالعه بررسی شیوع فلج این اعصاب در مبتلایان به MS بود.

روش‌ها: این مطالعه به روش گذشته نگر و بر روی بیماران ثبت نام شده در انجمن MS اصفهان تا پایان مرداد ماه 1389 (3522 بیمار مبتلا به MS) انجام شد. برای کشف موارد فلج‌های منفرد اعصاب محرک‌ی چشم، تمامی مراجعات مربوط به 3522 بیمار این مرکز مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در میان 3522 بیمار مبتلا به MS در این مرکز 76 نفر (2/15 درصد) سابقه‌ی فلج منفرد اعصاب محرک‌ی چشم را داشتند. در 32 نفر (0/91 درصد) آن‌ها این علامت، اولین علامت بروز بیماری بود. تفاوت معنی‌داری بین فراوانی بروز این علامت به عنوان علامت شروع (91 درصد) و سیر بیماری (1/24 درصد) وجود نداشت (P = 0/19). فلج عصب ابدوسنس شایع‌ترین فلج منفرد اعصاب محرک‌ی چشم با درگیر کردن 56 نفر (1/59 درصد) بود. فراوانی فلج اعصاب سوم 0/51 درصد و زوج چهارم 0/05 درصد بود. از میان 76 نفری که فلج منفرد اعصاب محرک‌ی چشم داشتند تنها 30 بیمار در بررسی MRI ساقه‌ی مغز دارای پلاک بودند.

نتیجه‌گیری: گرچه درگیری ساقه‌ی مغز در طول سیر بیماری MS شایع است، اما فراوانی فلج‌های منفرد اعصاب محرک‌ی چشم در بیماران MS به نظر بسیار اندک بوده است و تنها در کمتر از 1 درصد موارد اولین علامت در ابتدای بیماری MS است.

واژگان کلیدی: فلج منفرد اعصاب محرک‌ی چشم، مولتیپل اسکلروز، فراوانی، اصفهان، ایران.

مقدمه

موسوم به پلاک‌های MS است (4-2). این بیماری، موجب بروز طیف گسترده‌ای از علائم می‌شود که در این میان مشکلات حرکتی چشم، به عنوان یکی از مهم‌ترین علائم و نشانه‌ها چه در آغاز بیماری و چه در سیر آن محسوب می‌شوند. گستره‌ی عظیمی از انواع پلاک‌ها مسؤول ایجاد این دسته از مشکلات هستند. بر اساس محل قرارگیری پلاک‌ها نسبت به هسته‌های

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis یا MS) به عنوان اصلی‌ترین عامل ناتوانی عصبی در بالغین جوان محسوب می‌شود (1). پاتوفیزیولوژی این سندرم شامل حملات خود ایمنی و ایجاد التهاب در دستگاه عصبی مرکزی و در نتیجه، دمیلینه شدن رشته‌های دستگاه عصبی مرکزی و تولید اسکاره‌هایی

¹ این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

² استاد، گروه چشم پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

³ استاد، گروه بیماری‌های اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁴ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁵ دستیار، گروه چشم پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

گرفته شد. تمامی اطلاعات مورد نیاز این طرح، پس از اطمینان از قطعیت رضایت کتبی بیماران برای مشارکت در آن، جمع‌آوری شد. سپس اطلاعات این بیماران، شامل سن کنونی، جنس، سن شروع MS، مدت ابتلای به MS، مدت زمانی که اطلاعات بیمار در پایگاه ثبت شده بود، نوع الگوی MS شامل پیشرونده‌ی اولیه (Primary progressive یا PP)، پیشرونده‌ی ثانویه (Secondary progressive یا SP) و پیشرونده - فروکش کننده (Relapsing remitting یا RR) (4)، یافته‌های رادیولوژی و کیفیت تمامی علایمی که بیمار از اولین تا آخرین حمله تجربه کرده بود ثبت شدند. سپس بیماران بر اساس نوع فلج منفرد چشمی به سه دسته‌ی درگیری منفرد عصب سوم مغزی، درگیری منفرد عصب چهارم مغزی و درگیری منفرد عصب ششم مغزی تقسیم شدند. به علاوه، بیماران بر اساس دو طرفه یا یک طرفه بودن گرفتاری عصب و نیز بر اساس بروز فلج حرکتی چشم به عنوان اولین علامت یا علامت عود بیماری نیز تقسیم شدند. اطلاعات در نهایت برای آنالیز وارد نرم‌افزار PASW نسخه‌ی 18 شد.

یافته‌ها

در میان 3522 بیمار مبتلا به MS در اصفهان 76 نفر (2/15 درصد) سابقه‌ی فلج منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم را داشتند. در این میان فلج حرکتی چشم اولین علامت بیماری در 32 نفر (0/91 درصد) بود و در 44 بیمار دیگر (1/24 درصد) این علامت در سیر بیماری بروز کرده بود. تفاوت معنی‌داری بین فراوانی بروز این علایم به عنوان علامت شروع (0/91 درصد) و سیر بیماری (1/24 درصد) وجود نداشت ($P = 0/19$).

فلج عصب ابدوسنس شایع‌ترین فلج منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم با درگیر کردن 56 نفر (1/59 درصد)

ساقه‌ی مغز می‌توان آن‌ها را به چهار گروه کلی فوق هسته‌ای، هسته‌ای، زیر هسته‌ای و بین هسته‌ای تقسیم کرد (5، 3-2). اعصاب مغزی شماره‌ی سه، چهار و شش مسؤول حرکات کره‌ی چشم هستند (6). پلاک‌های هسته‌ای و زیر هسته‌ای مسؤول بروز علایم فلج چشمی ناشی از اختلال این اعصاب مغزی هستند. محل ایجاد این اختلالات می‌تواند از منشأ آن‌ها (یعنی هسته‌های اکولوموتور و تروکلئار در مغز میانی و هسته‌ی ابدوسنس در پل مغزی) تا رشته‌های این اعصاب در جسم ساقه‌ی مغز و حتی ریشه‌ی خروجی این اعصاب از ساقه‌ی مغز باشد (6-9).

تا به امروز مطالعات اندکی که بر روی فراوانی درگیری منفرد اعصاب مغزی در بیماری MS صورت گرفته بر روی جمعیت کشورهای ایالات متحده، ژاپن، و غرب اروپا بوده است (1، 3، 5، 7، 10-13) و گزارشی از جمعیت کشورهای خاورمیانه از جمله ایران وجود ندارد.

در صورتی که فراوانی دقیق فلج حرکتی چشم ناشی از درگیری اعصاب سوم، چهارم و ششم مغزی، در جمعیت MS کشورمان به دقت ارزیابی شود، ارزش وجود این فلج در تشخیص و ارزیابی بیماران قابل لمس خواهد بود. لازم به ذکر است که این مطالعه بزرگ‌ترین مطالعه از نظر حجم نمونه در این زمینه است. این مطالعه در صدد توصیف مشخصات و فراوانی فلج‌های منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم (Isolated ocular motor nerves palsy)، در میان بیماران MS اصفهان بود.

روش‌ها

این مطالعه به روش گذشته‌نگر انجام شد. در انجمن MS از همه‌ی بیماران امضای فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی

بود. رتبه‌ی دوم مربوط به عصب شماره‌ی سوم با فراوانی 18 نفر (0/51 درصد) بود. درگیری عصب چهارم در دو بیمار (0/05 درصد) دیده شد. سایر ویژگی‌های کلینیکی این بیماران در جداول 1 و 2 نشان داده شده‌اند.

از میان 76 نفری که فلج منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم را بروز داده بودند تنها 30 بیمار در بررسی MRI (Magnetic resonance imaging) ساقه‌ی مغز دارای پلاک بودند (جدول 3).

جدول 1. ویژگی‌های بیماری در بیماران مورد مطالعه به تفکیک عصب درگیر فلج منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم

عصب درگیر	فراوانی فلج (درصد) تعداد	تعداد بیماران		سمت درگیری		الگوی MS	
		مرد	زن	چپ	راست	SP	RR
		تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد
عصب سوم	18 (23/68)	7	11	8	10	2	16
عصب چهارم	2 (2/64)	1	1	2	0	1	1
عصب ششم	56 (73/68)	13	43	27	29	6	52
کل	76	21	55	37	39	9	69

PP: Primary progressive (پیشرونده‌ی اولیه) SP: Secondary progressive (پیشرونده‌ی ثانویه)
 RR: Relapsing remitting (پیشرونده - فروکش کننده)

جدول 2. فراوانی، سن بروز و مدت ابتلا به مولتیپل اسکلروزیس در مبتلایان به انواع فلج منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم به تفکیک زمان بروز فلج

نوع فلج	بروز فلج	تعداد بیماران	سن شروع MS سال	مدت پی گیری سال
فلج منفرد عصب سوم	علامت اولیه MS	8	30/75	3/32
	علامت عود MS	10	30/37	7/95
فلج منفرد عصب چهارم	علامت اولیه MS	0	0	0
	علامت عود MS	2	31/5	12/12
فلج منفرد عصب ششم	علامت اولیه MS	24	26/43	3/64
	علامت عود MS	32	25/90	6/55

جدول 3. فراوانی وجود یا عدم وجود پلاک در ساقه‌ی مغز در MRI بیماران به تفکیک عصب درگیر

عصب درگیر	تعداد بیماران	وجود پلاک ساقه‌ی مغز در MRI	عدم وجود پلاک ساقه‌ی مغز در MRI
		تعداد	تعداد
عصب سوم	18	6	12
عصب چهارم	2	1	1
عصب ششم	56	23	33
کل	76	30	46

بحث

گرچه درگیری ساقه‌ی مغز در سیر بیماری MS شایع است، اما فراوانی فلج‌های منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم در بیماران MS با مقادیر بسیار اندک و حتی نادر گزارش شده‌اند (10-15، 7، 5، 3، 1). در مطالعه‌ی گذشته‌نگری که توسط Thomke و همکاران انجام شد، فراوانی کل فلج‌های منفرد اعصاب ساقه‌ی مغز در بیماران مبتلا به MS معادل 1/6 درصد گزارش شد. در همین مطالعه برای اولین بار پیشنهاد شد که فلج‌های منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم بیشتر به عنوان علامت اولیه دیده می‌شود (10). جالب است که این یافته در مطالعه‌ی Zadro و همکاران نیز تکرار شد (11)، اگرچه نتایج مطالعه‌ی ما از وجود چنین رابطه‌ای حمایت نمی‌کند. از طرفی لازم به ذکر است، از لحاظ پاتوفیزیولوژیک دلیل قانع کننده‌ای برای توجیه چنین رابطه‌ای وجود ندارد.

عمده‌ی نتایج مطالعاتی که فراوانی فلج‌های منفرد اعصاب محرکه‌ی چشم در بیماران MS را مورد توجه قرار داده‌اند، حاکی از فراوانی بیشتر فلج عصب ششم مغزی نسبت به عصب سوم و چهارم هستند (10-12، 1). در مطالعه‌ی Zadro و همکاران فلج منفرد عصب شماره‌ی شش تنها در 1 درصد کل بیماران (0/6 درصد به عنوان علامت اولیه و 0/4 درصد به عنوان علامت سیر بیماری) مشاهده شد (11). در مطالعه‌ی Thomke و همکاران نیز تنها 0/4 درصد بیماران این مشکل را به عنوان علامت اولیه بیماری نشان دادند (10). Barr و همکاران نیز همین فراوانی را معادل 0/5 درصد گزارش کردند (16).

اگرچه در بعضی مطالعات، فلج عصب چهارم در MS بسیار نادر و کمتر از درگیری عصب سوم گزارش

شده است (10)، مطالعات دیگری شیوع فلج سوم و چهارم را مشابه ارزیابی کرده‌اند (1). در مطالعه‌ی ما کمترین فراوانی فلج‌های منفرد اعصاب ساقه‌ی مغز، مربوط به عصب زوج چهارم مغزی (تروکلئار) بود. این پدیده با توجه به کم بودن همراهی مسیر عبور این عصب با میلین در ساقه‌ی مغز قابل توجیه است.

در مطالعات گذشته، فراوانی مثبت بودن MRI از نظر آسیب‌های ساقه‌ی مغز در بیماران MS با درگیری منفرد اعصاب مغزی، با مقادیر بسیار اندک گزارش شده است. در مطالعه‌ی Thomke و همکاران این مقدار برابر 21/4 درصد گزارش شده است. در مطالعه‌ی ما نیز تنها 30 بیمار از بین 76 بیمار دارای پلاک‌های ساقه‌ی مغز بودند (10). از طرف دیگر، در مطالعات بر روی کل جامعه گفته شده است که MS علت 4-9 درصد کل فلج‌های یک طرفه‌ی عصب ششم است (17-18). همچنین تا به امروز سه مطالعه‌ی بزرگ گذشته نگر با بررسی علت درگیری عصب سوم در جامعه نشان داده‌اند که 1/7 درصد این بیماران دچار MS بوده‌اند (11). باید گفت که در کل چنین نتایجی بسیار پر اهمیت هستند؛ چرا که امروزه اختلاف نظرهای بسیاری در مورد ارزش استفاده‌ی از MRI ساقه‌ی مغز در بیماران دچار فلج‌های اعصاب 3، 4 و 6 مغزی وجود دارد. پیشنهاد ما، انجام MRI در تمامی این موارد و به خصوص بالغین جوان است؛ چرا که به این ترتیب امکان عدم تشخیص علل پر اهمیت فلج اعصاب مغزی همچون بیماری MS بسیار اندک خواهد بود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از مهندس مجتبی اکبری به خاطر نظارت آماری در این طرح تشکر می‌کنند.

References

1. Kaur P, Bennett JL. Optic neuritis and the neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 633-63.
2. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114 (Pt 2): 1045-56.
3. Pula JH, Reder AT. Multiple sclerosis. Part I: neuro-ophthalmic manifestations. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(6): 467-75.
4. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121-7.
5. Jacobs DA, Galetta SL. Multiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin North Am* 2004; 17(3): 265-73, v.
6. Bianchi-Marzoli S, Brancato R. Third, fourth, and sixth cranial nerve palsies. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8(6): 45-51.
7. Rucker JC. Efferent visual dysfunction from multiple sclerosis. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47(4): 1-13, x.
8. Miller NR. Multiple sclerosis and related demyelinating diseases. In: Walsh FB, Hoyt WF, Miller NR, Editors. *Walsh and Hoyt's Clinical neuro-ophthalmology*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995. p. 4324.
9. Savitsky N, Rangel L. The ocular findings in multiple sclerosis. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1950; 28: 403-13.
10. Thomke F, Lensch E, Ringel K, Hopf HC. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5): 682-5.
11. Zadro I, Barun B, Habek M, Brinar VV. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(9): 886-8.
12. De Seze J, Vukusic S, Viallet-Marcel M, Tilikete C, Zephir H, Delalande S, et al. Unusual ocular motor findings in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 243(1-2): 91-5.
13. Tsuda H, Ishikawa H, Matsunaga H, Mizutani T. A neuro-ophthalmological analysis in 80 cases of multiple sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44(8): 513-21.
14. Saadatnia M, Etemadifar M, Maghzi AH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 357-75.
15. Etemadifar M, Maghzi AH. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Mult Scler* 2011. [Epub ahead of print].
16. Barr D, Kupersmith MJ, Turbin R, Bose S, Roth R. Isolated sixth nerve palsy: an uncommon presenting sign of multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247(9): 701-4.
17. Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI. Cause and prognosis in 1,000 cases. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(1): 76-9.
18. Rucker CW. The causes of paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 1966; 61(5 Pt 2): 1293-8.

Frequency of Isolated Ocular Motor Nerves Palsy in Patients with Multiple Sclerosis in Isfahan, Iran

Hassan Razmju MD¹, Masoud Etemadifar MD², Zahra Abtahi³,
Mohammad-Ali Abtahi MD⁴, Seyed-Hossein Abtahi³

Abstract

Background: Ocular motor disturbances occur as the presenting or relapsing sign/symptom of multiple sclerosis (MS). In this study we sought to assess the frequency of isolated ocular motor nerves palsy in patients with in Isfahan, Iran.

Methods: Our study was a retrospective study on 3522 patients with definite MS (based on McDonald's criteria), who had experienced isolated ocular motor nerves palsy as a presenting or relapsing sign. All of these patients were resident within Isfahan province until the end of July 2010 and they were registered in Isfahan MS society. Data were obtained retrospectively by analyzing patients' regular follow-up records.

Findings: 76 patients (2.15) had history of isolated ocular motor nerves palsy, in whom 32 cases (0.91%) and 44 cases (1.24%) had represented it "at the onset" and "during the course" of MS, respectively ($P = 0.19$). Abducens nerve palsy was seen in 56 patients (1.59%) and was the most common isolated ocular motor nerves palsy. The second prevailing palsy was pertaining to oculomotor nerve which was seen in 18 patients (0.51%). The least prevailing palsy was of Trochlear nerve that occurred in 2 patients (2.6%). Among 76 cases, only 30 had plaques in their brainstem MRI.

Conclusion: According to our current experience, the frequency of isolated ocular motor nerves palsy (2.15%) in MS is relatively low.

Keywords: Isolated ocular motor nerves palsy, Multiple sclerosis, Frequency, Isfahan, Iran.

*This paper derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Student of Medicine, Isfahan Medical Students Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Resident, Department of Ophthalmology, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Seyed-Hossein Abtahi, Email: shf.abtahi@yahoo.com