

## مورد نگاری

# هپاتیت اتوایمیون بدنبال مصرف اینترفرون بتا در یک بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروز

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۱۷ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۲۰

### خلاصه

#### مقدمه

اینترفرون بتا یکی از شایعترین درمان‌هایی است که برای جلوگیری از عود مولتیپل اسکلروز به کار می‌رود اما یکی از مهمترین عوارض آن آسیب کبدی است که به ندرت می‌تواند منجر به آسیب شدید کبدی و هپاتیت اتوایمیون شود.

#### معرفی بیمار

بیمار مورد معرفی خانم ۱۸ ساله مورد شناخته شده مولتیپل اسکلروز و تحت درمان با اینترفرون بتا بود که با علائم زردی و ضایعات پوستی ماکولوپاپولر خارش دار در بخش گوارش بیمارستان قائم بستری شد. تستهای کبدی وی نشانگر هپاتیت حاد بود (افزایش آلانین و آسپاراتات آمینوترانسفراز). سایر علل هپاتیت حاد رد شد. بیوپسی کبد منطبق بر هپاتیت اتوایمیون بود. پس از قطع اینترفرون بتا و شروع استروئید علائم بیمار کاملاً برطرف گردید.

#### نتیجه گیری

این گزارش نشان می‌دهد توجه ویژه به عوارض بتا اینترفرون در کلینیک الزامی است. پی نوشت: این مقاله فاقد منابع مالی و تضاد منافع است.

**کلمات کلیدی:** اینترفرون بتا، مولتیپل اسکلروز، هپاتیت اتوایمیون

**پی نوشت:** این مقاله فاقد منابع مالی و تضاد منافع است.

<sup>۱</sup> علی بهشتی نامدار

<sup>۲</sup> بتول بیرجندی\*

<sup>۳</sup> احمد خسروی خراشاد

<sup>۴</sup> احسان کمالی یزدی

کامران غفارزادگان

۱- دانشیار گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲-۴- دستیار تخصصی داخلی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استاد گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران

\* مشهد - بیمارستان قائم، دفتر گروه داخلی،

مشهد، ایران

تلفن: ۹۱۵۳۳۲۷۳۸۷ - ۹۸+

email: Birjandi\_b@yahoo.com

## مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروز (MS) یک بیماری دمیلیان مزمن سیستم عصبی مرکزی با اتیولوژی اتوایمیون است که با مناطق موضعی التهاب، دمیلینیزاسیون، از بین رفتن اکسون، گلیوز مغزی و طناب نخاعی مشخص می شود (۱). IFN- $\beta$  نخستین درمان پذیرفته شده MS است و در حال حاضر نیز یکی از ۷ داروی شناخته شده ایست که باعث تغییر سیر بیماری می شود (۲). مجوز استفاده از اینترفرون بتا اولین بار در سال ۱۹۹۳ صادر شد که سه ترکیب قابل استفاده دارد. IFN- $\beta$ -1b به صورت زیر جلدی و روز درمیان استفاده می شود. IFN- $\beta$ -1a به دو شکل زیر جلدی سه بار در هفته و عضلانی یک بار در هفته استفاده می گردد. IFN- $\beta$ ، محصول پروتئین لیوفیلیزه و خالص تولید شده توسط روش DNA نو ترکیب است که در پاسخ به ویروس ها، توسط سیستم ایمنی ذاتی تولید و باعث کاهش فعال سازی سلول T، یک تغییر سیتوکین به نفع اثرات ضد التهابی، القای سلولهای T تنظیمی و پیشگیری از عبور لکوسیت از سد خونی مغزی می شود. مکانیسم دقیق آن در درمان بیماران MS تا کنون شناخته نشده است (۳). شایعترین عارضه IFN- $\beta$  سندرم شبه آنفلوآنزا<sup>۱</sup> است (۴). سایر عوارض از قبیل واکنش های آلرژیک و آنافیلاکسی، افسردگی، اختلالات خونی (لکوپنی، لنفوپنی، نوتروپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی)، هیپو و هیپرتیروئیدی و هیپاتوتوکسیسیته است (۳). هیپاتوتوکسیسیته می تواند به اشکال مختلف از جمله افزایش آنزیم های کبدی بدون علامت بالینی یا به صورت نارسایی کبد و ندرتا هیپاتیت اتوایمیون باشد که در حد گزارش مورد در مجلات به چاپ رسیده است (۵-۱۳).

در این مقاله یک مورد از هیپاتیت اتوایمیون در بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروز به دنبال مصرف IFN- $\beta$  گزارش می گردد.

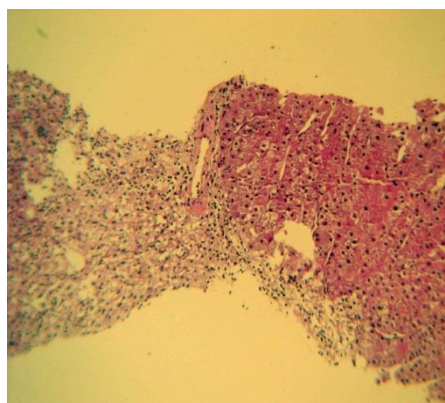
## معرفی بیمار

بیمار خانم ۱۸ ساله، خانه دار با شکایت زردی و ضایعات پوستی خارش دار در اسفند ماه ۱۳۹۱ در بخش گوارش بیمارستان قائم بستری گردید. علائم بیمار از دو هفته قبل از

بستری شروع و دارای سیر پیشرونده و همراه با تغییر رنگ ادرار و سپس ضایعات پوستی بود. بیمار از سه ماه قبل با پرزانتاسیون تاری دید پس از مراجعه به نورولوژیست با تشخیص مولتیپل اسکلروز (MS) تحت درمان با IFN- $\beta$ -1a عضلانی به صورت هفتگی قرار گرفته بود و پس از دریافت نهمین دوز دچار زردی و سپس ضایعات پوستی و تغییر رنگ تیره ادرار شده بود. بیمار سابقه ای از زردی در گذشته، ترانسفوزیون فراورده خونی، فرورفتن سوزن در انگشت<sup>۲</sup> تاتو و مصرف داروی گیاهی و یا الکل نداشت. بیمار دارای یک فرزند و یک شریک جنسی (همسر) وبدون رفتار پرخطر بود. در بدو مراجعه هوشیار و علائم حیاتی پایدار داشت. ضایعات پوستی به صورت بثورات ماکولوپاپولر خارش دار با ارجحیت در صورت، قدام و خلف تنه بود (شکل ۱).



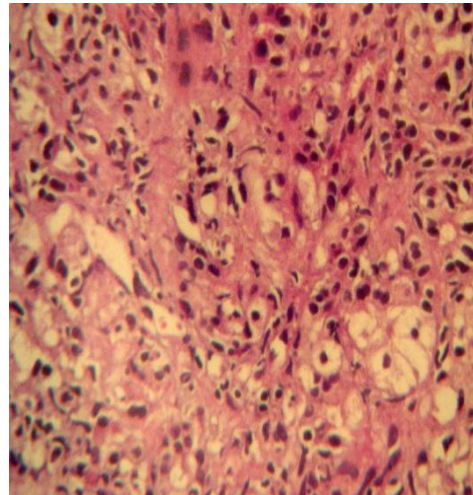
شکل ۱- ضایعات پوستی ماکولوپاپولر قدام تنه



<sup>2</sup> needle stick

<sup>1</sup> Flu like syndrome

هیچ شواهدی از سیروز در معاینه بالینی نداشت و سایر معاینات نرمال بود. CBC بیمار (PMN/۷۰)،  $WBC: 6/9/mm^3$ ،  $PLT: 110000/mm^3$ ،  $hb: 12g/dL$  و آنزیمهای کبدی افزایش حدود ۸ برابر نرمال داشتند. تستهای کبدی و سیر آن در جدول ۱ آمده است. سونوگرافی بیمار کبد کورس و داپلر وریدی عروق کبدی ورید پورت به قطر ۱۲ میلی متر نشان داد. مارکرهای ویرال از نظر هپاتیت E, C, B, A و همچنین - LKM 1, ASM, ANA منفی بودند و الکتروفورز پروتئینهای سرم افزایش گاما را نشان داد. سرولوپلاسمین سرم  $204(204) mg/L$  -  $204$  و مس ادرار ۲۴ ساعته با حجم ادراری مناسب  $24h/292mcg$  (up to ۱۵۰) گزارش شد.



شکل ۲- نمای میکروسکوپی بیوپسی کبد

جدول ۱- آزمایشات پاراکلینیک

Alb(g/dL)	INR	ALT (U/L)	AST (U/L)	Alk P (U/L)	Direct Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)	زمان انجام آزمایشات
							شروع اینترفرون تا
							۳ ماه بعد
۳/۷	۲/۲	۳۲۰		۴۱۶	۷/۵		(شروع بستری) و قطع اینترفرون و شروع پردنیزولون
			۳۵۳			۱۳/۳	
	۱/۹	۲۳۹	۱۷۲	۱۹۸	۴	۷/۲	۱۰ روز پس از بستری
۳/۴	۱/۲	۱۶	۱۸	۱۳۸	۰/۷	۲	۲۰ روز پس از بستری
							۳ ماه بعد
	۱/۱	۲۳	۱۹	۱۲۸	۰/۵	۱/۲	

### بحث

محدوده نرمال آمینوترانسفرازها در آزمایشگاههای مختلف بین  $10-40 U/L$  متفاوت می باشد. افزایش آنزیمهای کبدی بالاتر از  $300 U/L$  غیر اختصاصی و در هر نوع از اختلالات کبدی دیده می شود اما افزایش بالاتر از  $1000 U/L$  قویا به نفع آسیب وسیع کبدی به دنبال هپاتیتهای ویرال، هپاتیتهای ایسکمیک در نتیجه هیپوتانسیون طولانی مدت و یا نارسایی قلبی، یا آسیب کبدی با علت هپاتیتهای توکسیک و دارویی است. میزان ALT در بیشتر بیماریهای حاد هپاتوسلولار بالاتر یا مساوی AST است اما در سیروز نسبت  $AST:ALT$  بالاتر از یک است و اگر این نسبت بیشتر از ۲:۱ یا حتی ۳:۱ شود نشاندهنده بیماری

بنابراین جهت بیمار بیوپسی ترانس ژوگولر کبد به عمل آمد که وزن مس خشک کبدی  $99/3 mcg/gr$  (وزن مس بالاتر از  $250 mcg/gr$  تشخیصی برای ویلسون) بود. یافته های میکروسکوپی در رنگ آمیزی H/E و تری کروم منطبق بر سیروز فعال ثانویه به هپاتیت اتوایمیون بود. اینترفرون بیمار قطع و پردنیزولون با دوز ۵۰ میلی گرم روزانه شروع و پس از بهبود یافته های بالینی و آزمایشگاهی کاهش و با دوز ۲۰ میلی گرم ترخیص و بتدریج کاهش یافت.

الکلی کبد می باشد. بیلی روبین نیز تا  $1-1/5 \text{ mg/dL}$  نرمال است و ۹۵٪ افراد سطح بین  $0/2-0/9 \text{ mg/dL}$  دارند و نسبت بیلی روبین مستقیم به غیرمستقیم بالاتر از ۱۵٪ مستقیم در نظر گرفته می شود که تقریباً همیشه علت آن بیماریهای کبدی و درخت صفراوی می باشد (۱۴). بیمار گزارش شده به علت افزایش حدود ۸ برابری آنزیمهای کبدی، دچار هپاتیت حاد شده است که علت آن میتواند هپاتیتهای ویرال، اتوایمیون ویلسون و دارویی باشد. اما نسبت  $\text{AST:ALT}$  بالاتر از یک، ترومبوسیتوپنی، کبد کورس و دیامتر افزایش یافته پورت و طولانی شدن  $\text{INR}$  به نفع سیروز زمینه ای است. افزایش گاما در الکتروفورز پروتئینهای سرم نشانه بیماری مزمن کبدی و یا سیروز است (۱۴). منفی بودن تستهای ویرال احتمال هپاتیتهای ویرال را نامحتمل می کند اما سایرمانند ویلسون با توجه به سرولوپلاسمین در محدوده پائین نرمال و افزایش مس ۲۴ ساعته ادرار مطرح است و همراهی ویلسون و مولتیپل اسکروز نیز در مقالات گزارش شده است (۱۵). بیوپسی کبد در موارد بیماری کبدی هپاتوسلولار با علت نامشخص و هپاتیت طول کشیده با احتمال هپاتیت مزمن فعال اندیکاسیون دارد (۱۴). در بیمار فوق بیوپسی کبد نشان دهنده سیروز فعال ثانویه به هپاتیت اتوایمیون بود و وزن مس خشک کبدی ویلسون را رد کرد. با توجه به رد شدن علل ویرال و عدم مصرف داروی دیگری بجز اینترفرون و بهبودی بیمار با قطع دارو، اینترفرون بتا محتملترین علت فعال شدن سیروز زمینه ای با

توجه به گزارشات مشابه در مقالات می باشد (۵-۱۳).

درمان با اینترفرون بتا باعث مثبت شدن آنتی بادیهای مختلف میشود. در یک مطالعه بر ۶۹ بیمار ام اس در حدود ۴۵٪ از بیماران حتی قبل از درمان آنتی بادی ضد هسته ای (ANA)<sup>۱</sup> و ضد عضله صاف (ASMA)<sup>۲</sup> مثبت داشتند که طی زمان با کنترل سریال تیتراژ آنتی بادی نوسان داشت و پس از شروع اینترفرون به علت افزایش قابل توجه تیتراژ آنتی بادی، اینترفرون در بیمار مذکور قطع شد (۱۶). در مقالات توصیه شده است قبل از شروع درمان باید بررسیهای کبدی صورت گیرد و بیماری کبدی زمینه ای کنتراندیکاسیون شروع اینترفرون است. کنترل CBC و آنزیمهای کبدی قبل و پس از شروع در ماههای ۱، ۳، ۶ و سپس هر ۶ ماه توصیه میشود. در طی درمان نیز افزایش بیش از ۵ برابر در تستهای کبدی نیاز به کاهش دوز دارد و اگر با کاهش دوز درمان، آنزیمها به سطح نرمال برگشت دارو باید قطع شود و در صورت نرمال بودن با مانیتور کبد می توان دوز دارو را به دوز کامل رساند (۴). از طرفی احتمال هپاتوتوکسیسیته اینترفرون در خانمها بیشتر گزارش شده است که این اقدام در بیمار مورد مطالعه صورت نگرفته است (۱۷).

### نتیجه گیری

این گزارش اهمیت توجه به عوارض جانبی اینترفرون بتا و بررسی وضعیت کبدی را قبل و در طی درمان نشان میدهد.

<sup>1</sup> Anti Nuclear Ab

<sup>2</sup> Anti Smooth Muscle Ab

**References:**

- 1-Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2014 ;13(4-5):518-524.
- 2- Marziniak M, Meuth S. Current Perspectives on Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Adv Ther* 2014 Sep;31(9):915-931.
- ۳- Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol* 2014;175(3):397-407.
- ۴- Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P, et al. "Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurologic Sci* 2005;239(1):67-74.
- 5- Kowalec K, Yoshida E, Traboulsee A, Carleton B, Tremlett H. Suspected autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis unmasked by interferon-beta in a multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2013;2(1):57-59.
- 6-Duchini A. Autoimmune hepatitis and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2002 Mar;97(3):767-768.
- 7-Pulicken M, Koteish A, DeBusk K, Calabresi PA. Unmasking of autoimmune hepatitis in a patient with MS following interferon beta therapy. *Neurology* 2006 Jun 27;66(12):1954-1955.
- 8- von Kalckreuth V, Lohse AW, Schramm C. Unmasking autoimmune hepatitis under immunomodulatory treatment of multiple sclerosis--not only beta interferon. *Am J Gastroenterol* 2008 ;103(8):2147-2148.
- 9-Wallack EM, Callon R. Liver injury associated with the beta-interferons for MS. *Neurology* 2004 ;63(6):1142-1143.
- 10-Christopher V, Scolding N, Przemioslo RT. Acute hepatitis secondary to interferon beta-1a in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005 Jul;252(7):855-856.
- 11- Grieco A, Montalto M, Vero V, Maria Vecchio F, Gasbarrini G. Severe acute hepatitis after resumption of interferon-Beta therapy for multiple sclerosis: a word of caution. *Am J Gastroenterol* 2007 Nov;102(11):2606-2607.
- 12- Fontana RJ, Hayashi P, Bonkovsky HL, Kleiner DE, Kochhar S, Gu J, et al. Presentation and outcomes with clinically apparent interferon beta hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2013 Jun;58(6):1766-1775.
- 13-Byrnes V, Afdhal N, Challies T, Greenstein PE. Drug induced liver injury secondary to interferon-beta (IFN-beta) in multiple sclerosis. *Ann Hepatol* 2006 Jan-Mar;5(1):56-59.
- 14- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of liver function. In: Lango DL, Fauci SA, Kasper LD, et al. *Harrisons' principle of internal medicine*. 18 th ed. The McGraw-Hill Companies;USA;2012: 2527-2531.
- 15- Karolina D, Litwin T, Członkowska A. "Multiple sclerosis in two patients with- coexisting Wilson's disease. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(3): 387-390.
- 16- Speciale L, Saresella M, Caputo D, Ruzzante S, Mancuso R, Calvo MG, et al. Serum auto antibodies presence in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon 1a and 1b. *J Neurovirol* 2000;6 (2):57-61.