

## گزارش یک مورد واسکولیت نکروزان ناشی از تزریق اینترفرون بتا نوع 1b در بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس

دکتر مهرداد مزده\*

دریافت: ۸۳/۸/۴، پذیرش: ۸۴/۴/۲۰

### چکیده:

**مقدمه:** اخیراً درمانهای متنوعی برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس معرفی شده است که بتا اینترفرون نوع 1b (بتا فرون) در نوع عود - خاموشی (Relapse-remitting) و پیشرونده - ثانویه (Secondary-progressive) بیماری به صورت یک روز در میان و زیر جلدی توصیه می شود.

**معرفی بیمار:** گزارش مربوط به زنی ۳۳ ساله است که بعد از ۶ نوبت تزریق دارو دچار واسکولیت نکروزان به همراه اولسر پرفور (۳×۳/۵cm) روی ران پای چپ شد و هم زمان اولسر به ابعاد (۰/۵×۰/۵cm) روی بازوی چپ، اولسر (۱×۱cm) روی ران پای راست و اریتم در حواشی محل تزریق روی بازوی راست ایجاد شد.

**نتیجه نهائی:** داروی بتافرون قطع شد و بعد از سه ماه بدون دبریدمان زخم ها رو به بهبودی گذارد و توصیه گردید تا بهبودی کامل ع اندام از مصرف بتا فرون خودداری شود.

**کلید واژه ها:** اینترفرون بتا - 1b / مالتیپل اسکلروزیس - درمان / واسکولیت نکروزان

### مقدمه:

(۱) علائم شبه آنفولانزا (تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، درد مفصلی، احساس ناخوشی و تعریق)  
(۲) واکنش محل تزریق (تورم، قرمزی، تغییررنگ، التهاب، درد، افزایش حساسیت، نکروز)  
سایر واکنشهای جانبی برای بتافرون:  
- اختلال سیستم خونی و لنف (آنمی - ترومبوسیتوپنی با دوز بالا)، (لوکوپنی با دوز بالا و غیر شایع)، لنفادنوپاتی (نادر)  
- اختلال آندوکراین (اختلال در عملکرد تیروئید به صورت پرکاری و کم کاری)  
- اختلال متابولیسم و تغذیه (افزایش آنزیمهای کبدی SGPT و SGOT (غیر معمول)، افزایش چربی خون (هیپرتری گلیسریدمی، بسیار نادر)، هیپوکلسمی و هیپراوریسمی (نادر)  
- اختلال سیستم عصبی: هیپرتونی، افسردگی (غیر معمول)،

برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس هنوز درمان قطعی پیدا نشده است اما از داروهای مطرح در این زمینه IFN (Interferone) است.

INF-beta 1b یا بتا فرون به صورت زیرجلدی و یک روز در میان در بیماری مالتیپل اسکلروزیس در فرم relapse-remitting (عود - خاموشی) و secondary-progressive (فرم ثانویه - پیشرونده فعال که به وسیله عودهای مکرر و نهایتاً با پیشرفت تدریجی که منجر به ناتوانی کامل می شود، تشخیص داده می شود) کاربرد دارد و باعث کاهش عود و شدت عود و کاهش تعداد پلاک در MRI و کاهش اختلال در شناخت بیماران می شود. واکنشهای جانبی در شروع درمان بتا فرون رایج هستند ولی به مرور زمان و ادامه درمان فروکش خواهند کرد. در این زمینه بیشترین واکنش جانبی مشاهده شده:

\* استادیار گروه نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (m\_mazdeh@hotmail.com)

اندام تحتانی، حس عمقی نرمال ولی حس ارتعاش مختل بود، سطح حسی نداشت، حس ناحیه saddle نرمال و به جز tandem gait مختل نکته دیگری در معاینه مخچه نداشت (ترمور از تیپ actional و intension منفی بود).

معاینه gait و اتونوم: بیمار در وضعیت widening base می ایستاد و آتاکسی تیپ مخچه ای داشت و به جز احتباس ادراری و یبوست نکته دیگری در ارزیابی فونکسیون اتونومیک نداشت.

جهت بیمار آزمایشات درخواست شد که نتیجه تستهای خونی (شمارش سلولی)، کبدی، کلیوی، الکترولیت ها و قند خون نرمال بود، تست چربی و نمونه ادرار طبیعی و تستهای التهابی منفی بود، تست لوپوس منفی و در ارزیابی آزمایشات S، C، Prot C، کمپلمانهای  $CH_5$ ،  $C_3$ ،  $C_4$  و آنتی فسفولیپید آنتی بادی و آنتی کاردیولیپین تماماً در محدوده نرمال بود.

در Brain MRI به عمل آمده تصویر پلاک های متعدد در ناحیه پاراونتریکلور در اطراف کورپوس کالوزوم مشاهده شد. در بزل مایع نخاعی از کمر که در اولین مراجعه از بیمار به عمل آمد تعداد الیگوکلونال باند ۲ عدد گزارش شد.

برای بیمار در ادامه درمانهای علامتی و نگهدارنده و پالس تراپی، جهت کند نمودن سیر بیماری مصرف بتا فرون توصیه می شود که بعد از ۶ نوبت تزریق، علائم واکنش محل تزریق به صورت التهاب (قرمزی، تورم، درد، گرمی) ایجاد و ظرف چند روز نکروتایزینگ واسکولیت که منجر به اولسر عمیق و پرفوره به ابعاد  $3 \times 3/5$  سانتیمتر در قسمت پروگزیمال ران سمت چپ می شود (تصویر ۱).



تصویر ۱

هالوسیناسیون، اضطراب، عدم ثبات شخصیت (نادر)، جدایی شخصیت (depersonalization) (بسیار نادر) - اختلال قلبی: کاردیومیوپاتی، تاکی کاردی و طپش قلب (نادر)

- اختلال عروقی: افزایش BP (غیر معمول)  
- اختلال تنفسی: برونکواسپاسم و دیس پنه (نادر)  
- اختلال دستگاه گوارش: تهوع و استفراغ (غیر معمول)، پانکراتیت نادر  
- اختلال کبدی و صفراوی: هیپاتیت (نادر)  
- اختلال پوستی و زیر جلدی: آلورپسی، کهیر، خارش، راش غیر معمول، تغییر رنگ پوست و تعریق (نادر)  
- اختلال تولید مثل: اختلال قاعدگی (نادر).

### معرفی بیمار:

بیمار مورد مطالعه زنی ۳۳ ساله دار ساکن و اهل شهرستان بهار استان همدان، دارای ۲ فرزند سالم، تحصیلات دیپلم بود.

بیمار از ۳ سال قبل از اولین مراجعه دچار بیحسی در کمر بند لگنی و احتباس ادراری می شود در آن زمان علاوه بر علائم ذکر شده اختلال در قدرت عضلات اندام تحتانی بدون اختلال در عملکرد مخچه را نیز داشته است اختلال دید هم ذکر نمی کرده است. با ارزیابی های به عمل آمده تشخیص مالتیپل اسکروزیس داده می شود و تحت درمان با پالس تراپی کورتون قرار می گیرد. در مراجعات بعدی با توجه به عود مکرر حملات (از نظر اختلال موتور و اختلال حسی) و اضافه شدن اختلال تعادل از بیمار معاینه به عمل آمده که به شرح زیر می باشد:

وضعیت منتال و تکلم: نرمال

معاینه اعصاب کرانیال: اختلال دید نداشت، فوندوسکوپي نرمال، حرکات چشمی طبیعی، معاینه عصب ۵ و ۷ طبیعی و درگیری اعصاب بولبار وجود نداشت.

معاینه موتور و رفلکسها: در نگاه و ارزیابی تون عضلات نکته ای نداشت، فورس اندام تحتانی در پروگزیمال و دیستال ۵/۵ اما در اندام تحتانی پروگزیمال، دیستال در حد ۴/۵ بود، بیمار از اسپاسم دردناک هنگام فلکسیون در کمر بند لگنی شاک و هیپرفلکسی در حد ۳+ در اندام فوقانی و تحتانی و پلانتار رفلکس دو طرفه مثبت بود، کلونوس و هافمن نداشت، رفلکس پوستی شکمی دو طرفه از بین رفته بود.

معاینه حسی و مخچه: پارسستی در ۴ اندام به خصوص

کند که این عمل موجب تشکیل اسکار می شود. در بعضی موارد لایه برداری (دبریدمان) و به ندرت پیوند پوست (Skin grafting) مورد نیاز می باشد و بهبودی ممکن است تا ۶ ماه بطول انجامد. اگر بیمار دارای ضایعات متعدد باشد باید تا زمان بهبودی، مصرف بتافرون قطع گردد. در برخی بیماران با ضایعه منفرد در صورتی که نکروز ایجاد شده خیلی وسیع نباشد میتواند درمان را ادامه داد این در حالی است که در بعضی از بیماران حین مصرف بتافرون نکروز ناشی از تزریق بهبود می یابد (۱). برای به حداقل رساندن نکروز محل تزریق توصیه به روش تزریق استریل می شود و با هر دوز محل‌های تزریق تغییر یابد.

در مطالعات انجام شده اولسره‌های پوستی با نکروز با هر دو اینترفرون (1a, 1b) گزارش شده است (۴-۲). Patch testing برای IFN در یک مورد مثبت شده است (۵).

IFN-beta در جریان درمان مالتیپل اسکلروزیس منجر به تشدید و تسریع در شروع علائم پسوریازیس و آرتریت پسوریاتیکی شده است (۶).

پمفیگوس و لگاریس بعد از تزریق اینترفرون تیپ  $\beta$  برای لنفوما گزارش شده است (۶). در بیماران حامله یا با سابقه حساسیت به اینترفرون بتا نوترکیب یا طبیعی، آلبومین انسانی و سابقه اختلال شدید افسردگی و تمایل به خودکشی و بیماری کبدی غیر قابل درمان و بیماران مصروع غیر قابل کنترل به وسیله دارو، مصرف اینترفرون بتا ممنوع است. باید شمارش کامل سلولهای خون و WBC افتراقی قبل از شروع بتا فرون و متناوباً در طول درمان انجام شود. در مطالعات M.S تقریباً ۳۰٪ از بیمارانی که بتا فرون مصرف کرده اند دارای فعالیت خنثی کننده سرمی اینترفرون بتا نوع (1b) بوده اند و حدود ۵۰٪ این بیماران در مشاهدات بعدی مطالعه مذکور فعالیت خنثی سازی خود را به طور دائم از دست داده اند. ارزیابی فعالیت خنثی سازی در ایجاد اثرات بالینی با عودحملات مشخص می گردد و احتمال بروز این اثر در بیمارانی که تیترا بالاتری از فعالیت خنثی سازی داشته اند بیشتر است لذا تصمیم برای ادامه یا قطع درمان باید ترجیحاً بر مبنای پیشرفت بیماری از نظر بالینی باشد تا بر فعالیت خنثی سازی (Neuterlizing activity) (۷، ۱).

توصیه می گردد با توجه به روشهای پاراکلینیک که سبب تسریع در تشخیص بیماران مالتیپل اسکلروزیس

نکته قابل توجه که هم زمان روی ران پای سمت راست اولسری کوچک به ابعاد (۱×۱cm) و سطحی (تصویر ۲) و در بازوی سمت چپ اریتم توأم با اولسر (۰/۵×۰/۵cm) و در بازوی سمت راست فقط اریتم در حواشی محل تزریق نیز پدیدار می شود.



تصویر ۲

قبلاً" به بیمار نحوه صحیح تزریق دارو آموزش داده شده بود و ۶ نوبت تزریق به ترتیب در دست سمت راست، پای سمت راست و سپس دست سمت چپ و پای سمت چپ صورت گرفته بود.

با متخصص پوست مشاوره به عمل آمد که توصیه به قطع کلیه داروهای مصرفی بیمار (ویتامین ب ۱، ویتامین E و کپسول آمانتادین جهت رفع خستگی مزمن و بتا فرون) و توصیه به مصرف پماد فنی توئین و پماد سیلورسولفادیازین شد. در بیوپسی به عمل آمده از ضایعه بزرگتر بر روی ران سمت چپ، نتیجه پاتولوژی بدین قرار بود که در قسمت اپی درم نکروز و اولسر و در قسمت درم ادم و ارتشاح پلی مورفونوکلئر با غبارهای هسته ای در دیواره عروق توأم با نکروز فیبرینوئید مشاهده شد که این واسکولیت لوکوسیتوکللاستیک می تواند منطبق بر واسکولیت نکروزان باشد. به علت تأخیر در مراجعات بیمار، ۲ ماه بعد در مراجعه بیمار محل اولسر کوچک تر شده و با متخصص جراحی مشورت و دبریدمان توصیه نشد و بعد از ۳ ماه زخم رو به بهبودی گذارد و قرار شد تا بهبودی کامل ۴ اندام از مصرف بتافرون خودداری شود.

### بحث:

نکروز محل تزریق در بیمارانی که بتافرون استفاده می کنند گزارش شده است، ممکن است نکروز پیشرونده و لایه ماهیچه ای (Fascia) را نیز همانند چربی درگیر

3. Cnudde F, Gharakhanian S, Luboinski J. Cutaneous local necrosis following interferon injection. *Int Dermatol* 1991; 30: 147.
4. Levesque H , Cailleux N , Moore N. Autoimmune phenomena associated with cutaneous aseptic necrosis during interferon-alpha treatment for chronic myelogenous leukemia. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 582-3.
5. Detmar U , Agathos M , Nert C. Allergy of delayed type to recombinant interferon  $\alpha$  2.c. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 149-50.
6. Webster GF , Knobler RL , Lublin FD. Cutaneous ulcerations & pustular psoriasis flare caused by recombinant interferon beta infections in patients multiple sclerosis . *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34: 365-7.
7. Adams RD , Victor M , Ropper AH. Principles of neurology. 7th ed. New York : McGraw-Hill , 2001: 974.

شده ، همچنین افزایش شیوع و پراکندگی توزیع بیماران در کشور و رو آوردن به درمان با اینترفرون بتا در جلوگیری از پیشرفت این بیماران ، لزوم احتیاط در گذاردن اندیکاسیون قطعی مصرف دارو برای بیمار رعایت شود. افزایش سطح دانش و آگاهی نسبت به عوارض ناشی از تزریق دارو و به خصوص برای افراد غیر نورولوژیست که اکنون اقدام و توصیه به مصرف حتی بی رویه این دارو در بیماران سرویس مغز و اعصاب می کنند ، ضروری به نظر می رسد.

#### منابع :

1. Tornator C , Bartlett D. Tolerability of interferon beta-1b (Beta feron) can be significantly improved using both interferon-free needle and automated injection techniques. *J Neurol* 2002; 249-50: 814.
2. Rook M, Wilkinson G, Ebling D. Text-book of dermatology. 6th ed. New York: McGraw-Hill , 1998 : 3488.