

## تب مدیترانه ای فامیلی همراه با درگیری کبد؛ گزارش یک مورد

دکتر مرتضی خطیبیان<sup>۱</sup>، دکتر پیمان عرب<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>دستیار فوق تخصصی گوارش، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

تب مدیترانه ای فامیلی یک سندرم ارثی است که با حملات راجعه تب و سروزیت مشخص می شود. درگیری کبد در این بیماری به همراه آمیلوئیدوز و یا به ندرت همراه با واسکولیت گزارش شده است. بیمار آقای جوانی با تابلوی حملات راجعه درد شکم و گاه تب و دردهای مفصلی بود که دچار افزایش آنزیم های کبدی به میزان خفیف تا متوسط در حین حملات می شد. پس از بررسی های تکمیلی و رد سایر علل هپاتیت، با اثبات وجود جهش ژنتیکی تب مدیترانه ای و تجویز کلشی سین تمامی علائم بالینی و آزمایشگاهی بیمار بهبود یافت. به نظر می رسد افزایش آنزیم های کبدی در این بیمار فقط در زمینه بیماری تب مدیترانه ای قابل توجیه باشد. چنان که تاکنون موارد معدودی از هپاتیت حاد کریپتوژنیک در زمینه حملات تب مدیترانه ای گزارش شده است.

کلیدواژه: تب مدیترانه ای فامیلی، هپاتیت، ترانس آمینیت

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۸، ۱۰۱-۱۰۳

### زمینه یا سابقه

تب مدیترانه ای فامیلی بیماری ای است که با حملات ناگهانی تب و التهاب پرده های صفاقی مشخص می شود. نحوه توارث آن اتوزومال مغلوب بوده و در اقوام گوناگون (عرب ها، ترک ها، یهودیان، ...) گزارش شده است. (۱) تاکنون بیش از ۱۵۰۰۰۰ مورد از این بیماری در سراسر جهان دیده شده است. (۲). از این رو قومیت افراد ملاک رد تشخیص بیماری نیست.

این بیماری می تواند منجر به بروز التهاب در پریتونئ، پلور، سینوویوم مفاصل زانو، مچ پا، لگن، آرنج، بثورات پوستی، پریکاردیت، ارکیت و مننژیت غیر عفونی راجعه شود. (۱)، از نظر آزمایشگاهی: افزایش گلبول های سفید با ارجحیت نوتروفیل ها و نیز افزایش میزان سدیمان گلوبولی و سایر نشانگرهای التهاب حاد نظیر پروتئین واکنشی C (CRP)، پروتئین آمیلوئیدسرم و فیبرینوژن به طور شایع روی می دهند. وجود پروتئین در ادرار

**نویسنده مسئول:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد

تلفن و نمابر: ۰۲۶-۸۸۲۲۰۰۲۱

پست الکترونیک: payman\_arab@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۲۱ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۷/۱۲/۲۷

تاریخ پذیرش: ۸۸/۱/۱۶

در بین حملات بیماری احتمال بروز آمیلوئیدوز را بیشتر مطرح می کند. (۱) تشخیص بیماری با تست ژنتیک میسر است، هرچند چون تمامی جهش های مرتبط با این بیماری را نمی توان با تست ژنتیک معین کرد از این رو معمولاً با تکیه بر شواهد بالینی تشخیص داده می شود. (۱)، از عوارض تب مدیترانه ای بروز آمیلوئیدوز است که در ۷۰٪-۳۰٪ از بیماران درمان نشده می تواند روی دهد. (۲)، هم چنین در همراهی تب مدیترانه ای با واسکولیت ها به طور عمده پوریوری هنجوش شونن لاین، پلی آرتريت ندوزا، بیماری بهجت و میالژی تب دار طول کشنده گزارش شده است. (۱)

### شرح مورد

بیمار آقای ۳۲ ساله، متأهل، مهندس کامپیوتر، اهل تهران که از ۲ سال قبل از مراجعه به بیمارستان دکتر شریعتی تهران دچار حملات راجعه درد شدید و منتشر شکمی می شده است، در پی هر حمله ۳ تا ۵ روز درد داشته است و در بین حملات بیمار کاملاً بدون علامت بوده است. در آغاز، حملات هر ۶ ماه یک بار روی می داده است ولی از یک ماه قبل از مراجعه دفعات حملات درد شکم به یک بار در هفته افزایش یافت. درد از نواحی فوقانی راست و چپ شکم آغاز می شد و اغلب به سراسر شکم انتشار می یافت و در نهایت با حداکثر شدت در منطقه ناف حس می شد. گاه برای تسکین درد مصرف مسکن لازم

معاینه سایر اعضاء طبیعی بود. در طی ۲ سال قبل از بستری، بیمار مراجعات پزشکی داشته است که بررسی ها حاکی از افزایش ترانس آمینازهای کبدی در حین حملات درد به بیش از ۵ برابر حد نرمال بوده، ولی سایر بررسی ها از جمله نشانگرهای هیپاتیت ویروسی، اتوایمیون، سلپاک، ویلسون و پروفایل آهن همگی طبیعی بوده است. بیمار در بیمارستان دکتر شریعتی مورد بررسی های تکمیلی قرار گرفت که در آزمایش ها، لکوسیتوز با ارجحیت نوتروفیل ها همراه با افزایش نشانگرهای التهابی حاد نظیر پروتئین واکنشی (CRP) و سرعت رسوب گلبول های قرمز (ESR) و نیز افزایش ترانس آمینازهای کبدی به بیش از ۴ برابر حد نرمال دیده شد (جدول ۱).

می شد ولی معمولاً خود به خود بهبود می یافت. بیمار در حین حملات درد شکم، احساس تب پیدا می کرد. اسهال، تهوع، استفراغ و یا کاهش وزن را ذکر نمی کرد. بیمار از حملات درد در مفصل مچ دست راست از یک سال پیش و نیز بیبوست و گاه تیرگی ادرار قبل از شروع حملات درد شکایت داشت. هر چند درد شکم با غذا خوردن و یا اجابت مزاج ارتباطی نداشت. بیمار سابقه کمبود آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز را از کودکی و نیز سابقه عمل آپاندیس را در ۲۳ سال پیش ذکر می کرد. پدر و مادر بیمار با هم فامیل بودند. در معاینه بالینی در حین بستری هنگام بروز حمله درد شکم، تب ۳۷/۸ درجه همراه با علائم واضح پریتونیت شامل تندرس بازگشتی، گاردینگ، رژییدیته دیده شد که پس از ۷۲ ساعت به طور کامل بهبود یافت.

جدول ۱: نتایج آزمایش ها و بررسی های انجام شده

نتایج	آزمایش ها	نتایج	آزمایش ها
منفی	Anti-HCV Ab	۱۱۷۰۰	شمارش گلبول سفید (میلی متر مکعب)
۷۲	آمیلاز سرم (واحد در لیتر)	٪۷۴	نوتروفیل (درصد)
نرمال	لاکتات دهیدروژناز، کراتین فسفوکیناز، گاما گلوتامیل ترانسفراز	۱۴	هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)
نرمال	قند خون ناشتا، پروفایل چربی سرم	۸۲/۳	حجم میانگین سلولی (MCV)
نرمال	آزمایش عملکرد تیروئید	۱۹۲۰۰۰	پلاکت (میلی متر مکعب)
نرمال	اوره، کراتینین، الکترولیت های سرم	۵۲	سرعت رسوب گلبولی (میلی متر در ساعت)
نرمال	الکتروفورز پروتئین های سرم	۱۰۸	پروتئین واکنشی C (CRP)
منفی	ANCA-ASMA-AMA-ANA	۵۰	آسپارات آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)
منفی	(anti EMA IgA, anti t-TG IgA) سرولوژی بیماری سلپاک	۱۲۰	آلانین آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)
نرمال	سرولوپلاسمین سرم	۱۷۹	آلکالین فسفاتاز (واحد در لیتر)
نرمال	فریتین، آهن سرم (TIBC)	۴/۶	آلبومین سرم (گرم در دسی لیتر)
نرمال	سطح سرب سرم	۷/۴	پروتئین کل سرم (گرم در دسی لیتر)
نرمال	آمینولونونیک اسید ادرار	۱۲	زمان پرترومبین (ثانیه)
نرمال	پورفوبیلینوزن ادرار	۱/۲	INR (نسبت)
نرمال	پورفیرین ادرار	۱/۴	بیلی روبین کل (میلی گرم در دسی لیتر)
نرمال	سطح بازدارنده جز C <sub>1</sub> کمپلمان و سطح جز C <sub>4</sub> کمپلمان	۰/۶	بیلی روبین مستقیم (گرم در دسی لیتر)
مثبت	موتاسیون ژن تب مدیترانه ای فامیلی (MEFV)	منفی	HBs Ag
		منفی	HBc Ab

**بحث**

تاکنون بیشتر مطالعات عمدتاً حاکی از همراهی درگیری کبدی در تب مدیترانه ای با آمیلوئیدوز کبد بوده است گرچه مواردی از درگیری کبد بدون همراهی با آمیلوئیدوز نیز گزارش شده است. (۲) گزارش ۲ مورد هیپاتیت حاد کریپتوژنیک راجعه در ۲ کودک مبتلا به تب مدیترانه ای، این بیماری را از جمله تشخیص های افتراقی در افراد مبتلا به هیپاتیت حاد کرده است. (۳) در گزارشی دیگر بیمار ۳۵ ساله مبتلا به تب مدیترانه ای که در بررسی ها، هیپاتومگالی و در بیوپسی کبد، کبد چرب داشته است، پس از ۶ هفته درمان با کلشی سین، شواهد بالینی و آزمایشگاهی و هیستولوژی یک درگیری کبد

در بررسی های تصویربرداری از جمله سونوگرافی شکم و سی تی اسکن شکم، ترانزیت روده باریک، یافته خاصی وجود نداشت. آندوسکوپی فوقانی طبیعی بود، در بیوپسی رکتال بیمار با رنگ آمیزی کنگو - قرمز (Congo-red) آمیلوئیدوز وجود نداشت. هم چنین بررسی های آزمایشگاهی از نظر ابتلا به آنژیوادم ارثی و یا پورفیری حاد که گاه می توانند علائم تب مدیترانه ای را تقلید کنند منفی بود. در نهایت در بررسی ژنتیکی جهش در ژن MEFV (Mediterranean Fever) تایید شد و برای بیمار تحت درمان با کلشی سین ۰/۶ میلی گرم ۲ بار در روز قرار گرفت و از آن پس حملات درد شکم و تب برطرف گردید و آنزیم های کبدی طبیعی شد.

بیماری ویلسون و سللیاک بود و پس از درمان بیماری تب مدیترانه ای با تجویز کلشی سین تست های کبدی نیز طبیعی شد. بدین جهت می توان این احتمال را مطرح کرد که هپاتیت پارانشیمال و انفیلتراسیون سلول های التهابی در کبد در زمینه تظاهرات التهابی بیماری تب مدیترانه ای که ناشی از جهش ژن MEFV (Mediterranean Fever) و اختلال در عملکرد بازدارنده پروتئین پیرین (Pyrin) است، می تواند رخ دهد. هم چنان که در موارد دیگر نیز گزارش شده است.

### نتیجه گیری

این مورد حاکی از آن است که هپاتیت می تواند به همراه حملات تب مدیترانه ای فامیلی روی دهد. مطالعات بیشتر جهت پی بردن به فراوانی بروز هپاتیت در تب مدیترانه ای و مکانیسم آن مورد نیاز است.

## REFERENCES

- Rosenberg PM. Clinical manifestations and diagnosis of Familial Mediterranean Fever In: UpToDate, Rose, BD (Ed), Up To Date, Waltham, MA, 2008.
- Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and Digestive System Associations of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2594-640.
- Neequaye J, Jelly AE. Acute hepatitis in recurrent hereditary polyserositis (FMF). *J Trop Pediatr* 1994; 40 :245-50.
- Moretti G, Le Bras M, Longy M. Familial Mediterranean Fever and fatty liver. Effect of a long time colchicine treatment on triglyceride storage. *Ann Intern Med* 1981; 132: 482-6.
- Migita K, Abiru S, Tanak M, Lto M, Miyashita T, Maeda Y, et al. Acute hepatitis in a patient with Familial Mediterranean Fever. *Liver Int* 2007;28:140-2.
- Korkmaz C, Kasifoglu T. Changes in the liver function tests during the attacks of Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2007; 27: 395-8.
- Tweezer-Zaks N, Doron-Libner A, Weiss P, Ben-Horin S, Burshack I, Lidar M, et al. Familial Mediterranean Fever and Cryptogenic Cirrhosis. *Medicine* 2007; 86: 355-62.

بهبود یافته است. (۴)

هم چنین زن ۴۵ ساله ژاپنی که مبتلا به تب مدیترانه ای و افزایش ترانس آمینازها بوده، در بررسی ها از جمله بیوپسی کبد، هپاتیت غیر اختصاصی تشخیص داده شد که حاکی از بروز التهاب کبد در زمینه جهش ژن MEFV و تب مدیترانه ای بوده است. (۵)

در مطالعه ای دیگر تست های کبدی در حین حملات درد در مبتلایان به تب مدیترانه ای با گروه شاهد مقایسه شد که حاکی از افزایش معنی دار بیلی روبین در ۲۵٪ مبتلایان در حین حملات بود. (۶)

هم چنین بررسی ۶۰۰۰ بیمار مبتلا به تب مدیترانه ای حاکی از افزایش معنی دار بروز سیروز کریپتوژنیک در این بیماران بوده است. (۷)

در بیمار معرفی شده در این گزارش نیز افزایش ترانس آمینازها در حین حملات درد شکم و تب دیده شد که تمامی بررسی ها حاکی از عدم وجود سایر علل هپاتیت و درگیری کبد از جمله هپاتیت ویروسی، اتوایمیون،