

ویتیلیگو، عارضه مصرف آلفا اینترفرون در دو بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B

دکتر سیدمؤید علویان^۱، دکتر احمد شکوهی^۲

۱-دانشیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی بقیه... (عج)، ۲-پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز هپاتیت تهران

آلفا اینترفرون داروی ضد ویروسی است که در درمان هپاتیت مزمن B به کار می‌رود. از عوارض مصرف آن شعله‌ور ساختن بیماری خودایمنی زمینه‌ای و یا تشدید بیماری خودایمنی موجود است. گزارشات اندکی در مورد عوارض اتوایمیون آن مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک، هپاتیت خودایمنی، ویتیلیگو، کم کاری و پرکاری تیروئید وجود دارد. در این گزارش، دو مورد مبتلا به هپاتیت مزمن B معرفی می‌شوند که تحت درمان با آلفا اینترفرون قرار گرفتند. در مورد اول ضایعات ویتیلیگو به دنبال مصرف

آلفا اینترفرون بروز کرده و سه ماه پس از قطع درمان کاملاً برطرف شدند. در مورد دوم ضایعات ویتیلیگو قبل از شروع درمان وجود داشته و با مصرف آلفا اینترفرون علاوه بر تشدید ضایعات قبلی، ضایعات جدیدی بروز نمودند و پس از ۶ ماه از قطع درمان، ضایعات جدید کاملاً ناپدید شدند. بروز ویتیلیگو به دنبال مصرف آلفا اینترفرون در مبتلایان به هپاتیت مزمن B تا به حال گزارش نشده است.

واژه‌های کلیدی: آلفا اینترفرون، هپاتیت مزمن B، ویتیلیگو

مقدمه

۴۰۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به هپاتیت ویروسی نوع B هستند. هپاتیت مزمن ویروسی نوع B از علل مهم مرگ و میر در دنیا به شمار می‌رود (۱). شایع ترین علت هپاتیت مزمن در ایران ابتلا به هپاتیت ویروسی نوع B می‌باشد (۲). درمان با داروهای ضد ویروسی در جهت مهار و کنترل عفونت Hepatitis B Virus (HBV) رو به افزایش است. اینترفرون‌ها پروتئین‌هایی هستند که توسط سلولهای میزبان و در پاسخ به عفونت ویرال تولید می‌شوند. سه نوع اینترفرون شناسایی شده‌اند: آلفا اینترفرون: توسط لنفوسیت‌های گروه B و مونوسیت‌ها، بتا اینترفرون: توسط فیروپلاستها و گاما اینترفرون: توسط سلولهای Thelper و Natural killer cell تولید می‌شوند.

آلفا اینترفرون اثرات ضد ویروسی و تقویت پاسخ ایمنی میزبان را به عهده دارد و اثرات خود را از طریق تحریک لنفوکاین‌ها و مدیاتورهای دستگاه ایمنی اعمال می‌کند (۳، ۴).

درمان با اینترفرون با عوارض شایعی از قبیل علائم شبیه به آنفلوآنزا مثل تب، لرز، میالژی و سردرد همراه است. گزارشات اندکی از بروز عوارض با ماهیت خودایمنی به دنبال مصرف آلفا اینترفرون وجود دارد. این عوارض شامل: لوپوس اریتماتوز سیستمیک (۵)، هپاتیت خودایمنی (۶)، ویتیلیگو (۷) و عوارض تیروئیدی (کم کاری و پرکاری تیروئید) می‌باشند.

در اینجا ما به دو مورد هپاتیت مزمن فعال B که تحت درمان با آلفا اینترفرون قرار گرفته‌اند و در مورد شماره ۱ به دنبال مصرف دارو ویتیلیگو ظاهر شده و در مورد شماره ۲ سبب تشدید آن شده است اشاره می‌کنیم. قابل ذکر است

مؤلف مسئول: دکتر سیدمؤید علویان - تهران، خیابان ملاصدرا، دانشکده بقیه اله - گروه داخلی

که در ۳۱۰ بیمار تحت درمان با آلفا اینترفرون در مرکز هپاتیت تهران در سالهای ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۰ (به مدت ۵ سال) فقط همین دو مورد بروز کرده است. ما در بررسی متون متوجه شدیم که این اولین گزارش در مورد بروز عارضه ویتیلیگو به دنبال مصرف آلفا اینترفرون در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B می باشد.

معرفی بیمار شماره ۱

بیمار مردی ۲۱ ساله است که به دلیل ضعف و بی حالی به مرکز هپاتیت تهران مراجعه کرده و تنها یافته موجود در تاریخچه ایشان وجود سابقه ۲ ساله ابتلا به هپاتیت B می باشد. به دلیل بالا بودن آمینوترانسفرازها و مثبت بودن HBs Ag و HBV DNA به روش PCR نامبرده تحت بیوپسی کبد قرار گرفت. در بررسی نمونه کبدی هپاتیت مزمن فعال همراه با فیبروز متوسط که طبق نمره بندی نودال (Knodell Scoring) ۱۲ می باشد، دیده شد. جهت بیمار آلفا اینترفرون (Schering) 2b به میزان ۹ میلیون واحدیک روز در میان شروع شد. در ماه دوم درمان در روی دستهای ایشان ضایعات کوچک دپیگمانته ظاهر شده و با تداوم مصرف آن به سمت ساعد پیشرفت کرد. درمان تا آخر ۶ ماه ادامه پیدا کرد. با قطع درمان ضایعات ویتیلیگو به تدریج کاهش

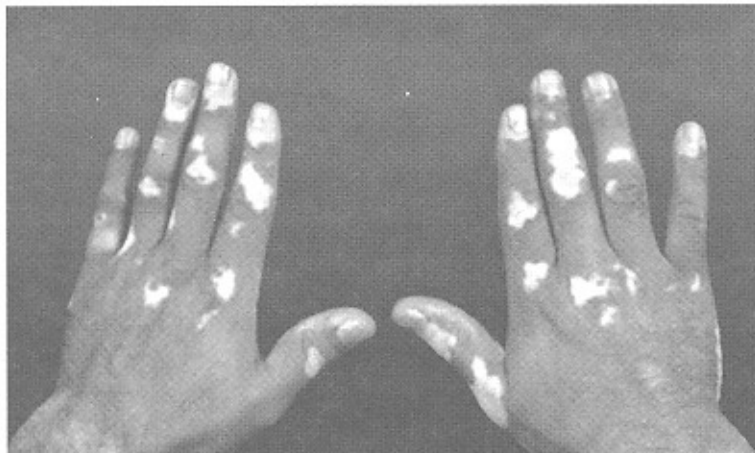
یافته و سه ماه پس از درمان کاملاً برطرف شدند.

نشانه های بالینی و آزمایشهای متعاقب اتمام درمان با آلفا اینترفرون نشان دهنده بهبودی علایم و نشانه های کبدی و طبیعی شدن آمینوترانسفرازها بود. بیمار راضی به انجام مجدد بیوپسی کبد نشد. آزمونهای بررسی عملکرد تیروئید قبل و بعد از درمان طبیعی بودند.

معرفی بیمار شماره ۲

مرد ۴۱ ساله ای است که به دلیل افزایش آمینوترانسفرازها و مثبت بودن Hbs Ag و HBV DNA به روش PCR به مرکز هپاتیت تهران ارجاع شد. تاریخچه طبی ایشان نشان دهنده تشخیص هپاتیت B در ۱۷ سال قبل بود. نامبرده از ۵ سال قبل دچار ضایعات ویتیلیگو در سر و دستها بوده است.

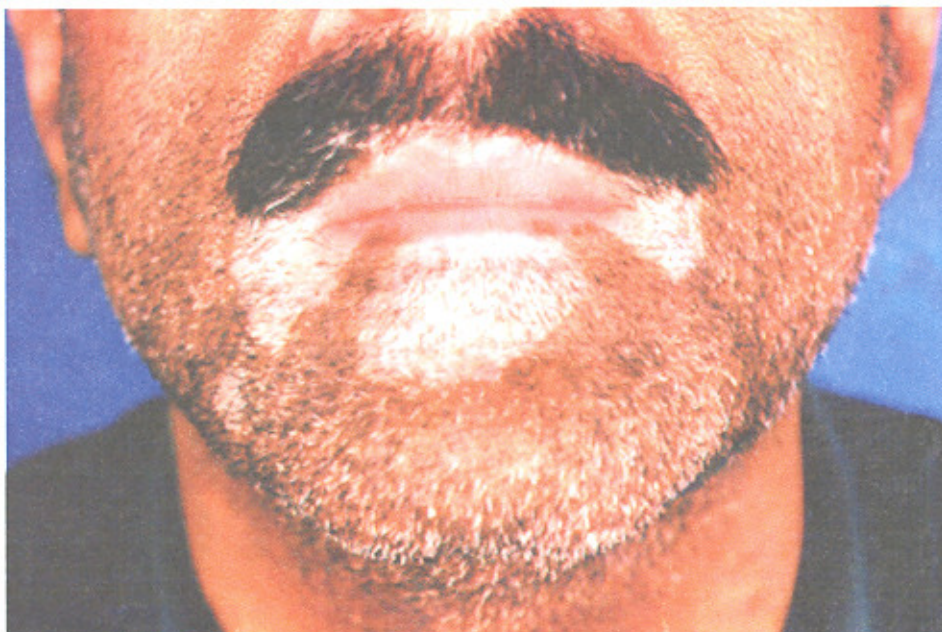
نمونه برداری کبد، هپاتیت مزمن فعال با فیبروز خفیف تا متوسط با نمره نودال ۱۱-۱۰ را نشان داد. جهت بیمار آلفا اینترفرون (Schering) 2b به مقدار ۹ میلیون واحد یک روز در میان به صورت زیر جلدی شروع شد. در پایان ماه اول درمان، اندازه ضایعات ویتیلیگو بیشتر شده (تصویر شماره ۱) و ضایعات جدیدی در اطراف لب و دستها (تصویر شماره ۲) ظاهر شدند.



تصویر شماره ۱- تشدید ضایعات ویتیلیگو در دست، ضایعات دیستال قدیمی هستند ولی ضایعات پروگزیمال جدید بوده و در طی درمان با آلفا اینترفرون عارض شده اند (بیمار شماره ۲).



تصویر شماره ۱- تشدید ضایعات ویتیلیگو در دست، ضایعات دیستال قدیمی هستند ولی ضایعات پروگزیمال جدید بوده و در طی درمان با آلفا اینترفرون عارض شده اند (بیمار شماره ۲).
رجوع شود به صفحه ۴۶



تصویر شماره ۲- بروز ضایعات جدید ویتیلیگو در اطراف دهان به دنبال مصرف آلفا اینترفرون (بیمار شماره ۲)
رجوع شود به صفحه ۴۷



تصویر شماره ۳- ضایعات جدید ویتیلیگو در سر به دنبال مصرف آلفا اینترفرون (بیمار شماره ۲)
رجوع شود به صفحه ۴۷

پس از ۶ ماه از قطع آلفااینترفرون ضایعات جدید به طور کامل برگشت پیدا کردند، ولی ضایعاتی که قبل از درمان وجود داشتند، باقی ماندند.

این بیمار تحت درمان اختصاصی جهت ویتیلیگو در طول درمان با آلفااینترفرون قرار نگرفت. نمونه برداری مجدد از کبد بعد از اتمام درمان افزایش ضایعات کبدی (نمره نودال ۱۵-۱۴) را نشان داد و به دلیل تداوم اختلال در آمینوترانسفرازها و مثبت باقی ماندن DNA HBV به روش PCR جهت ایشان داروی لامیوودین (Zeffix) با دوز ۱۰۰ میلیگرم در روز شروع شد. آزمون بررسی عملکرد تیروئید قبل و بعد از درمان طبیعی بود. آنتی بادی ضد HCV به روش الیزا در ایشان منفی بود.

بحث

ویتیلیگو یک بیماری با علت ناشناخته است که به دلیل تخریب ملانوسیتها و به صورت ضایعات پوستی بدون پیگمانتاسیون ظاهر می شود. مهمترین تئوری توجیه کننده پاتوژنز ویتیلیگو پدایش آنتی بادی علیه ملانوسیتها است. این تئوری توجیه کننده همراهی ویتیلیگو با بیماریهای خودایمنی دیگر مثل آلویسی آرآتا، اختلالات تیروئیدی خودایمنی و بیماری آدیسون است. به همین دلیل برخی از مؤلفین ویتیلیگو را جزو بیماریهای خودایمنی قرار داده اند (۸). افزایش در میزان سیتوکین ها مثل IL6، IL8 و گاما اینترفرون در بیماران مبتلا به ویتیلیگو از این نظریه حمایت می کند (۹).

اینترفرونها دارای اثرات تعدیل کننده دستگاه ایمنی بوده و از طریق تأثیر بر سلولهای Natural killer و ماکروفاژها عمل می کنند. تعدیل در دستگاه ایمنی و اثرات

مستقیم ضد ویروسی این دارو سبب شده تا از اینترفرونها در درمان هپاتیت مزمن B و C استفاده شود (۱۰).

به نظر می رسد که در نتیجه واکنشهای ایمنی ناشی از مصرف اینترفرون، ویتیلیگو ممکن است عارض شود. Richards و همکارانش (۱۱) در سال ۱۹۹۲ جزو اولین کسانی بودند که بروز ویتیلیگو را در بیماران مبتلا به ملانوما که تحت درمان Chemimmunotherapy قرار گرفته بودند، شرح دادند. بعد از آن گزارشات معدودی در مورد بروز این عارضه به دنبال درمان با اینترلوکین دو (IL2) و آلفااینترفرون گزارش شد (۱۳ و ۱۲).

Wolkstein و همکارانش (۱۴) در سال ۱۹۹۵ این نظریه را ابراز کردند که بروز ویتیلیگو در بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم به دنبال مصرف IL2 یا دیگر درمانهای تعدیل کننده ایمنی ناشی از پاسخ خودایمنی است.

در مطالعات دیگری نیز بروز ویتیلیگو در بیماران غیرمبتلا به ملانوم به دنبال درمان با آلفا اینترفرون گزارش شده است (۱۶ و ۱۵). تمام این گزارشات از بروز ویتیلیگو در طول درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C با آلفااینترفرون خبر داده اند. طبق اطلاع ما این دو مورد اولین مورد گزارش بروز ویتیلیگو به دنبال درمان با آلفااینترفرون در مبتلایان به هپاتیت مزمن B می باشد.

با توجه به بروز دو مورد در ۳۱۰ مورد هپاتیت مزمن B تحت درمان با آلفااینترفرون نتیجه می گیریم که ویتیلیگو عارضه ای نادر ناشی از مصرف آلفااینترفرون می باشد و علاوه بر تشدید ضایعات قبلی ویتیلیگو، امکان بروز ضایعات جدید نیز وجود دارد و ضایعات جدید پس از قطع درمان برطرف می شوند.

- 1-Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-45.
- ۲-زیادعلیزاده بهروز، طاهری حسن، ملک‌زاده رضا و همکاران. تعیین فراوانی علل ابتلا به هپاتیت مزمن در بیماران مراجعه‌کننده به چندمرکز درمانی در شهر تهران. مجله گوارش شماره ۱۳ و ۱۴؛ سال سوم، صفحه ۲۳-۱۳.
- 3-Petrs M. Mechanism of action of interferons. Semin liver Dis 1989;9:235-39.
- 4-Taylor JL, Grossberg S.E. The effects of interferon alpha on the production and action of other cytokines. Semin oncol 1998; 25: 23-29.
- 5-Ronnlblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon alpha treatment in a patient with malignant carcinoid tumor. J Intern Med 1990; 227: 207-10.
- 6-Silvo MO, Reddy Kr, Jeffers LJ, et al, Interferon A induced chronic active hepatitis. Gastroenterology 1991; 101: 840-42.
- 7-Nouri K, Busso M, Brian C. Vitiligo associated with Alpha interferon in a patient with chronic active hepatitis C. Cutis 1997; 60: 289-90.
- 8-Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. Dermatology in general medicine. New York: McGraw Hill, 1993: 923.
- 9-Yu-Hs, Chang-KL; Yu-Cl, et al, Alteration in IL-6, IL-8, GM-CSF, INF alpha and IFN-gamma release by peripheral active mononuclear cells in patients with vitiligo. J invest Dermatol 1997; 108(4): 527-29.
- 10-Goodman Gilman A, Hardman J, Limbird L, et al. The pharmacological Basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 1213.
- 11-Richards M, Mehta N, Ramming K, et al. Sequential chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. J Clin Oncol 1992; 10: 1338-43.
- 12-Le Gal FA, Chemaly P, Paul C, et al. More on cutaneous reaction to recombinant cytokine therapy. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 650.
- 13-Harris J, Bines S, Gupt TD. Therapy of disseminated malignant melanoma with recombinant alpha 2b-interferon and piroxicam. Med pediat oncol 1994; 22: 103-06.
- 14-Wolkenstein P, Revus J, Guillaume JC. Autoimmune disorders and interleukin-2 therapy: A step toward unanswered questions. Arch dermatol 1995; 131: 615.
- 15-Simsek H, Savac C, Akkiz H, et al. Interferon induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. Dermatology 1996; 193(1):65-66.
- 16-Bernstein D, Reddy KR, Jeffers L, et al. Canities and vitiligo complicating interferon therapy for hepatitis C. Am J Gastro 1995; 90: 1176-77.