

## CASE REPORT

# گزارش یک مورد تجویز ریتوکسیماب در یزد در بیماری استیل با شروع در بزرگسالی

دکتر محمد باقر اولیاء<sup>۱</sup>، دکتر گلبرگ مهرپور<sup>۲\*</sup>

### چکیده

بیماری استیل با شروع در بزرگسالی (Adult-Onset Still's Disease, AOSD) یک بیماری نادر روماتیسمی با علت نامشخص است که با وجود تب، راش پوستی و آرتریت در کنار یافته‌های آزمایشگاهی مانند لکوسیتوز، افزایش ESR و CRP، آنزیم‌های کبدی و فریتین بالا مشخص می‌شود. درمان شامل داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، کورتیکواستروئید و DMARDs است. در طی چند سال اخیر از داروهای بیولوژیک نیز در درمان موارد مقاوم این بیماری استفاده گردیده است. یکی از این داروها Rituximab (MabThera) است که یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه لنفوسیت های CD20 بوده و تا کنون فقط در چند بیمار مقاوم به درمان از آن استفاده شده است. در این گزارش، خانم ۲۳ ساله‌ای معرفی می‌شود که سه سال پس از تشخیص AOSD به علت عدم پاسخ کلینیکی و آزمایشگاهی به متوتروکسات (MTX) و مایکوفنولات مافتیل (Cellcept) تحت درمان با Rituximab قرار گرفت و بهبودی کلینیکی و آزمایشگاهی در وی ایجاد شد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری استیل بالغین، درمان بیولوژیک، ریتوکسیماب

### مقدمه

ندارد و تشخیص آن براساس کراتیریای تشخیصی موجود (جدول ۱) گذاشته می‌شود (۳). پاتورژن بیماری نامعلوم است اما اثر فاکتورهای مثل ژنتیک و عوامل عفونی را در ایجاد و پیشبرد آن مؤثر دانسته‌اند. به علت تشابه علائم با مواردی مانند عفونت‌ها، بدخیمی‌های خونی، واسکولیت‌ها و لوپوس حتماً باید قبل از تشخیص این موارد کنار گذاشته شوند (۴).

برای تشخیص این بیماری باید ظن بالینی مناسب داشت و به فکر این بیماری بود. با توجه به اینکه عوارضی مانند نارسایی کبد، TTP، DIC، آمیلوئیدوز، سپسیس و MAS (Macrophage Activation Syndrome) نیز در سیر بیماری می‌تواند به وجود آید، بنابراین تشخیص به موقع و درمان مناسب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند (۵).

بیماری استیل با شروع در بزرگسالی (AOSD) برای توصیف بیماری‌هایی به کار می‌رود که معیارهای کامل و کلاسیک آرتریت روماتوئید را ندارند و از طرفی تظاهراتی مشابه با آرتریت روماتوئید سیستمیک جوانان را دارا می‌باشند (۱). AOSD یک بیماری التهابی است که با تب‌های بالا، آرترالژی و راش پوستی مشخص می‌گردد. در سال ۱۸۹۷ برای اولین بار علائم بالینی این بیماری توسط George Still در بچه‌ها توصیف و در سال ۱۹۷۱ توسط Bywaters از نظر کلینیکی تعریف و نامگذاری شد (۲). هیچ تست تشخیصی برای اثبات بیماری وجود

۱- دانشیار گروه داخلی - فوق تخصص روماتولوژی

\*۲- نویسنده مسئول: دستیار بیماریهای داخلی - تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۱

Email: golbargmehrpoor@yahoo.com

۱، ۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۳/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۷/۲۵

## معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۳ ساله‌ای است که ۳ سال قبل به دنبال شروع علائمی مانند تب مکرر، تهوع و استفراغ، درد شکم، تاکیکاردی مقاوم و شدید، راش و کهیر پوستی، لنفادنوپاتی منتشر،  $AST=160u/l$ ،  $Ferritin = 2004ng/ml$ ،  $LDH=1000u/l$ ،  $ALT=90u/l$ ،  $CRP > 12 mg/l$ ،  $ESR=87mm/h$ ،  $WBC=12500/\mu l$  و رد سایر تشخیص‌های افتراقی با توجه به نرمال بودن ANA، Anti-ds DNA، کمپلمان‌ها، بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان و هیپرپلازی راکتیو در بیوپسی غده لنفاوی، برای وی تشخیص بیماری AOSD گذاشته شد. (براساس کرایتریای Yamaguchi) و درمان با پردنیزولون (ابوریحان، تهران، ایران) خوراکی روزی ۳۰ میلی‌گرم، هیدروکسی کلروکین (امین، تهران، ایران) ۴۰۰ mg روزانه و متوتروکسات (Ebewe, Austria) هفته‌ای ۱۲/۵mg شروع گردید. ۱۴ ماه پس از تشخیص علائم سندرم MAS در وی ایجاد شد که با انجام پلاسمافرزیس و درمان‌های لازم شامل سیکلوسپورین (زهرای، تبریز، ایران) ۲۰۰ mg/day بهبودی نسبی یافت. در طی این ۳ سال بیمار انواع داروها شامل متوتروکسات ۱۵-۱۲/۵ mg/w، بیمار دوزهای بالاتر دارو را از نظر گوارشی تحمل نکرد، آزاتیوپرین ۱۰۰ mg/day، سیکلوسپورین ۲۰۰-۱۵۰ mg/day و در نهایت سل سپت زهرای، تبریز، ایران ۱۵۰۰ mg/day را در کنار پردنیزولون ۵۰-۲۵ mg/day دریافت نمود که پاسخ کلینیکی و آزمایشگاهی مناسبی دیده نشد و در ضمن عدم تحمل گوارشی این داروها یکی از مشکلات درمانی بود و کماکان تب، تهوع، استفراغ، کهیر و آرترالژی در بیمار وجود داشت. در نهایت پس از ۳۶ ماه به بیمار دو نوبت آپول Rituximab (MabThera, Novartis, Switzerland) با دوز ۵۰۰ mg در نوبت اول و تکرار آن ۲ هفته بعد با دوز ۱۰۰۰ mg داده شد. کل داروی دریافتی بیمار همین مقدار بوده و تا زمان گزارش مقاله بیمار دوز دیگری دریافت نکرده است. بیمار در طی دریافت دارو مشکل خاصی نداشت. در پیگیری دو، سه و شش ماهه پس از دریافت دارو آرتریت، تب و راش‌های پوستی بیمار به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود یافته و برای اولین بار در سیر بیماری، یافته‌های آزمایشگاهی مانند آنزیم‌های کبدی،

فریتین و LDH به حد نرمال رسید. در زمان نگارش این گزارش بیمار به لحاظ بالینی از نظر مفاصل و تاکیکاردی مقاوم در رمیسیون کاملاً قابل قبولی به سر می‌برد. وی گهگاه دچار کهیر می‌گردد که یک نوبت از ضایعات پوستی بیمار بیوپسی به عمل آمد و نتیجه آن کهیر واسکولیتی گزارش شد. در حال حاضر (یکسال پس از دریافت داروی فوق) حال عمومی بیمار رضایت بخش می‌باشد و در آزمایشات بیمار افزایش کمتر از دو برابر در آنزیم‌های کبدی و فریتین مشاهده می‌شود.

بیمار ما در سیر بیماری‌اش از ابتدا تا زمان دریافت MabThera، حتی با دریافت داروهای ایمونوساپرسور و پردنیزولون همیشه ضربان قلب بالای ۹۰، تب‌های دوره‌ای و  $AST$ ،  $ALT$ ،  $ESR$ ،  $Ferritin$  بسیار بالا داشت که پس از دریافت MabThera در پیگیری شش ماهه تاکیکاردی بیمار رفع شد و آزمایشات بیمار تا حد زیادی به محدوده نرمال نزدیک گردید.

در شکل ۱ تغییرات در آزمایشات بیمار از ابتدای بیماری تا ۲ سال پس از دریافت Rituximab نشان داده شده است.

#### معیارهای تشخیصی Yamaguchi برای تشخیص Adult Onset Still's Disease

| مینور                        | ماژور                                     |
|------------------------------|---|
| گلودرد                       | آرترالژی < ۲ هفته                         |
| لنفادنوپاتی و یا اسپلنومگالی | تب < ۳۹ سانتی‌گراد $\leq$ یک هفته         |
| تست‌های کبدی غیرنرمال        | راش تیپیک                                 |
| RF و ANA: منفی               | $WBC > 10000 (> 80\% \text{granulocyte})$ |

#### بحث

AOSD یک بیماری نادر روماتیسمی است که معمولاً در دهه سوم و چهارم زندگی دیده می‌شود (۳). تب، گلودرد، راش پوستی، آرترالژی، میالژی، لنفادنوپاتی، اسپلنومگالی و سروزیت از مشخصات بیماری هستند. بیماری معمولاً با یک گلودرد به همراه خشکی صبحگاهی آغاز می‌شود و به نظر می‌رسد که شعله‌ور شدن بیماری نیز با همین علامت کلینیکی باشد (۶).

از نظر بالینی بیماری به سه نوع تقسیم می‌شود: ۱- تک مرحله‌ای (منوفازیک): یک حمله خود محدود شونده که چند ماه تا یک سال طول کشیده و سپس کاملاً خوب می‌شود.

۲- چند مرحله‌ای (پلی سیکلیک): حملات متعدد با فواصلی از بهبودی کامل علایم بین آنها.

۳- مزمن: در این گروه درگیری مفاصل به صورت مداوم و پایدار دیده می‌شود و سایر علایم نیز در کنار آرتريت دیده می‌شود (۴).

در مرحله حاد درمان این بیماران از NSAID و کورتیکواستروئیدها استفاده می‌شود. درمان براساس شدت بیماری گذاشته می‌شود (۱). اکثراً درمان با NSAID شروع شده و در صورت عدم پاسخ یا وجود تب‌های خیلی بالا، آرتريت‌های شدید، میوکاردیت، تامپوناد قلبی برای بیمار گلوکوکورتیکوئید شروع می‌شود (۳). برای کنترل بیماری باید از Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) مانند متوتروکسات، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید استفاده شود (۷). متوتروکسات رایج‌ترین دارویی است که جهت کنترل بیماری تجویز می‌گردد و دارویی مناسبی برای کنترل بیماری در افراد مسن است که به دلیل سن بالا قادر به تحمل هر گونه دارویی نیستند (۸). در چند سال اخیر با توجه به افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین‌ها و TNF $\alpha$  در پاتوژنز بیماری، استفاده از عوامل بیولوژیک در درمان مد نظر قرار گرفته است (۷).

Kraetsch در سال ۲۰۰۱ اثر داروی Anti- $\alpha$  Infliximab را در درمان AOSD موفقیت‌آمیز دانسته است و در چندین مطالعه دیگر نیز از این دارو جهت درمان استفاده شده است که بهبودی در علایمی مانند آرتريت مقاوم و پروتئینوری نیز وجود داشته است (۹).

Anakinra که یک آنتاگونیست IL1 $\alpha$  است نیز دارای اثر خوب و سریعی در درمان بوده است (۱۰).

Murakami و همکاران در یک مورد که بیمار به این داروها مقاوم بوده است از تاکرولیموس نیز استفاده کرده‌اند (۱۱).

همچنین از اتانرسپت که یک مهارکننده TNF- $\alpha$  می‌باشد نیز در درمان مواردی از ASOD استفاده شده که نتایج خوبی به همراه داشته است (۱۲).

از سیکلوسپورین نیز در درمان بیماری و عوارض آن مثل MAS استفاده شده است (۱۳، ۱۴).

آنتی‌بادی‌های منوکلونال داروهایی هستند که در چند سال اخیر در درمان تعدادی از بیماری‌ها مخصوصاً بیماری‌های خونی مورد توجه قرار گرفته‌اند. این داروها به مارکرهای سطحی سلول لنفوسیت B (مانند CD20، CD52 و...) متصل شده و مانع از رشد و عملکرد سلول‌های لنفوسیت B می‌شوند. با توجه به نقشی که اخیراً برای لنفوسیت B و سایتوکاین‌های تولید شده توسط آن در پاتوژنز RA در نظر گرفته شده است از این داروها در موارد مقاوم آرتريت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis; RA) نیز استفاده گردیده است (۱۵). دارویی که از این گروه جهت درمان RA استفاده می‌شود داروی Rituximab (MabThera) می‌باشد که یک آنتی‌بادی منوکلونال موشی انسانی است که به مارکر سطحی CD20 بر روی لنفوسیت B چسبیده و مانع از رشد و تکامل لنفوسیت شده و منجر به آپوپتوز سلولی می‌گردد. از این دارو جهت درمان لنفوم غیرهوچکین، Chronic Lymphocytic Lymphoma، Small Lymphocytic Lymphoma استفاده شده و اخیراً در RA مقاوم و مواردی از لوپوس به کار گرفته شده است (۱۵).

Ahmadi- Simab در سال ۲۰۰۶ در دو مورد بیمار مبتلا به AOSD که به MTX، سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید خوراکی و حتی IVIG پاسخ نداده بودند MabThera با دوز ۳۷۵mg/m<sup>2</sup> در دو نوبت به فاصله ۴ هفته تجویز کرد که پاسخ کلینیکی خوبی در هر دو مورد مشاهده شد و برای بیمار پس از تجویز MabThera، MTX و سیکلوسپورین به همراه پردنیزولون ادامه داده شد که در پیگیری شش ماهه، بیماران مشکلی نداشتند (۱۶).

بر اساس جستجویی که ما انجام دادیم به غیر از این دو مورد، گزارش دیگری در مورد تجویز MabThera در AOSD در ایران و خارج از ایران وجود نداشت که تقریباً گزارش آنها همزمان با تجویز این دارو در بیمار ما بوده است. بیمار ما نیز در طی شش ماه پیگیری عود نداشت و بعد از آن تحت درمان با لفلونامید ۲۰mg/day به عنوان تنها داروی قابل تحمل از نظر گوارشی در

دیده نشد. در مطالعه Ahmadi- Simab (۱۶) نیز در بیماران AOSD که Mabthera گرفته بودند مشکل خاصی گزارش نگردید.

در مجموع به نظر می‌رسد MabThera در ایجاد رمیسیون (Remission) طولانی مدت در موارد مقاوم AOSD مؤثر باشد. البته مطالعات وسیع‌تر بر روی تعداد بیماران بیشتر مورد نیاز است.

وی قرار گرفت که پاسخ کاملاً مناسبی در پیگیری دوساله بیمار دیده شد.

از عوارض MabThera می‌توان به عوارض قلبی-عروقی، پوستی، واکنش ازدیاد حساسیت و افزایش شیوع عفونت‌ها اشاره کرد (۱۵). در بیمار ما در حین تجویز دارو هیچ‌گونه واکنش آنافیلاکسی دیده نشد و در پیگیری شش ماهه نیز بیمار مشکل جدیدی نداشت و هیچ‌گونه بیماری عفونی بالینی طی یکسال

## References

- Mehrpour G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J. *Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature*. Mod Rheumatol 2008;18(5):480-5.
- Bannatyne GA, Wohlmann AS. *Rheumatoid Arthritis: Its clinical history, etiology and pathology*. Lancet 1896;1:1120-5.
- Rheumatic diseases, Cush JJ, Kavanaugh CA, Michael Stein M. *Rheumatology Diagnosis and Therapies, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott, Baltimore: Williams and Wilkins 2005:110-2*.
- Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, et al. *Adult-onset Still's disease*. Int J Clin Pract 2007;1-6.
- Vignes S, Le Moel G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. *Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease*. Ann Rheum Dis 2000;59:347-50.
- Kelly J, Chowienzyk P, Gibson T. *Sore throat and hyperferritinaemia*. J R Soc Med 2001; 94: 400-1.
- Kadar J, Petrovicz E. *Adult-onset Still's disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004;18:663-76.
- Kurasawa M, Kotani K, Kurasawa G, Shida K, Yamada S, Tago T. *Adult-onset Still's disease in a patient over 80 years old successfully treated with low-dose methotrexate therapy*. Age Ageing 2007; 36(1):104-6.
- Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. *Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences*. Ann Rheum Dis 2001;60:55-7.
- Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. *Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease*. Arthritis Rheum 2005; 52(6):1794-803.
- Murakami K, Fujii T, Yukawa N, et al. *Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus*. Mod Rheumatol 2007; 17(2):167-70.
- Kumari R, Uppal SS. *Prolonged remission in*

- adult-onset Still's disease with etanercept.* Clin Rheumatol 2006; 25(1):106-8.
- 13- Sasaki R, Shiba H, Kin M, Ohyama M, Yamana J, Yamana S. *Adult onset Still's disease (AOSD) treated with a combination of prednisolone, cyclosporin A, and methotrexate.* Ryumachi 2003;43(4):649-53.
- 14- Owlia MB, Soleimani H, Mortazavizadeh MR. *Macrophage Activation Syndrome (MAS) and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)–Are they from a single spectrum?* JIACM 2005;6(4):337–40.
- 15- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. *Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.* N Engl J Med 2004;350:2572–81.
- 16- Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. *Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab.* Ann Rheum Dis 2006; 65(8):1117-8