



## گزارش مورد

# هیپاتوتوکسیسیته متوروکسات؛ خطری که نباید نادیده گرفته شود: معرفی ۴ بیمار و مرور مطالب کاربردی

محمود باغبانیان<sup>۱\*</sup>، محمد کاظم امیریگی<sup>۲</sup>، حسن سلمان روغنی<sup>۳</sup>، علی باغبانیان<sup>۴</sup>

۱-۲- استادیار گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳- دانشیار گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۴- استادیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۵/۲۸

### چکیده

مقدمه: متوروکسات به طور گسترده برای درمان بیماری‌هایی چون آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و کرون به کار می‌رود. سرکوب مغز استخوان، ضایعات جلدی مخاطی، پنومونیت و هیپاتوتوکسیسیته از عوارض این دارو هستند. چون سمیت متوروکسات وابسته به دوز می‌باشد و این دارو به طور معمول با دوز کم و به صورت هفتگی تجویز می‌شود، عوارض آن به طور شایع دیده نمی‌شوند. با این حال به دلیل مصرف وسیع و طولانی مدت این دارو به خصوص در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید طی چند سال اخیر شاهد موارد فزاینده‌ای از سمیت کبدی آن هستیم که به پزشکان گوارش و کبد ارجاع می‌شوند. دوز زیاد، سن بالا، مصرف الکل، نارسایی کلیوی و بیماری زمینه‌ای کبد از عوامل خطر اصلی این عارضه هستند. در این مطالعه ضمن معرفی ۲ مورد سیروز و ۲ مورد هیپاتیت ناشی از متوروکسات به بحث درباره برخورد بالینی با این معضل پرداخته شده است. نتیجه‌گیری: سمیت کبدی متوروکسات یک موضوع نظری نیست که بتوان آن را نادیده گرفت، زیرا این عارضه می‌تواند به سیروز و نارسایی کبد منجر شود. با انتخاب صحیح بیمار و بررسی وضعیت کبد قبل از شروع و در حین درمان می‌توان از بروز فزاینده این عارضه جلوگیری کرد. برای پایش این عارضه، آنزیم‌های کبدی به طور دوره‌ای چک می‌شوند ولی چون گاهی تفسیر این آزمایشات مشکل است، در موارد خاصی بیوپسی کبد لازم می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سمیت کبدی، سیروز، متوروکسات

\* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰، پست الکترونیکی: baghbanian1352@gmail.com

## مقدمه

اسپلنومگالی، کبد کوچک با اکوی خشن، اتساع ورید پورت، واریس‌های پیشرفته مری و آسیت با گرادیان بالای آلبومین آسیت / سرم که همگی بیانگر وجود سیروز و هایپرتانسیون پورت بودند (جدول ۱). به دلیل وجود آسیت، ترومبوسیتوپنی شدید و اختلال انعقادی پیشرفته امکان بیوپسی کبد برای اثبات هیستوپاتولوژیک سیروز، نبود. برای یافتن علت سیروز بررسی‌های گسترده‌ای شامل:

HBS-Ag (Hepatitis B Surface Antigen)

HCV-Ab (Hepatitis C Virus Antibody)

ANA (Anti Nuclear Antibody)

AMA (Anti Mitochondrial Antibody)

HBV DNA PCR (Hepatitis B Virus Deoxyribonucleic Acid Polymerase Chain Reaction)

HCV RNA PCR (Hepatitis C Virus Ribonucleic Acid Polymerase Chain Reaction)

پروفایل آهن، سرولوپلاسمین و الکتروفورز پروتئین‌های سرم انجام شد. ولی با این حال علت اختصاصی درگیری کبدی بیمار مشخص نشد. به دلیل اینکه بیمار عوامل خطر دیگری مانند مصرف الکل نداشت و داروی دیگری به جز متوتروکسات مصرف نمی‌کرد، برای بیمار سیروز ناشی از متوتروکسات مطرح شد.

آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان که برای بررسی پان سیتوپنی انجام شد، منطبق با سرکوب مغز استخوان ناشی از متوتروکسات بود. لذا بیمار تحت درمان با ۳۰۰ میکروگرم GCSF (Granulocyte Colony Stimulating factor) همراه با ۱۵ میلیگرم لکورین، ۱۰۰۰ میکروگرم B12 روزانه و آهن خوراکی قرار گرفت. بعد از یک هفته وضعیت سلول‌های خونی بیمار بهتر شد و بیمار با درمان‌های فوق همراه با لاکتولوز، دیورتیک و ایندرال مرخص شد.

### گزارش بیمار دوم

مورد دوم یک آقای ۶۷ ساله با سابقه ۱۵ ساله پسیوریازیس بود که برای بررسی آسیت و ادم اندام تحتانی ارجاع شده بود.

متوتروکسات به طور شایع برای درمان بیماری‌هایی چون پسیوریازیس، کرون و به ویژه آرتریت روماتوئید به کار می‌رود. این دارو که سمیت آن وابسته به دوز می‌باشد می‌تواند باعث سرکوب مغز استخوان، ضایعات جلدی مخاطی، پنومونیت و سمیت کبدی شود. تجویز مکمل اسید فولیک بدون اینکه تأثیری روی نتیجه درمان داشته باشد باعث کاهش ضایعات جلدی مخاطی و خطر سرکوب مغز استخوان می‌شود، ولی در پیشگیری از پنومونیت و سمیت کبدی آن مؤثر نیست.

درمان لوکمی با دوزهای بالای متوتروکسات با فیبروز شدید کبدی و سیروز و حتی در مواردی هیپاتوسلولر کارسینوما همراهی دارد (۱). استفاده از این دارو برای درمان پسیوریازیس در ۲۵٪ موارد منجر به فیبروز کبد و سیروز می‌شود (۲). امروزه عوارض کبدی بالینی جدی (مثل هایپرتانسیون پورت، نارسایی کبد و هیپاتوسلولر کارسینوما) به دلیل بیماری کبدی ناشی از متوتروکسات نادر هستند.

هر چند سمیت کبدی متوتروکسات با کاهش دوز آن و تجویز هفتگی (۵ تا ۱۵ میلیگرم در هفته) به جای تجویز روزانه تا حدی کنترل شده است، ولی با این حال به دلیل مصرف گسترده و طولانی مدت این دارو به خصوص در آرتریت روماتوئید شاهد موارد رو به گسترش از سمیت کبدی ناشی از مصرف این دارو هستیم که در صورت بی‌توجهی و نادیده گرفتن، می‌تواند منجر به سیروز و نارسایی کبد گردد.

### گزارش بیمار اول

مورد اول یک خانم ۷۲ ساله مبتلا به آرتریت روماتوئید از ۹ سال قبل بود که برای بررسی آسیت حجیم، ادم و پتشی پورپورا در اندام تحتانی ارجاع شده بود. وی از ۶ سال قبل با ۱۰ میلیگرم در هفته متوتروکسات خوراکی تحت درمان بود است، ولی در طول این مدت تحت نظر نبوده و هیچ‌گاه از نظر کبدی بررسی نشده بود. بیمار مکمل اسید فولیک مصرف نمی‌کرد و علائم درگیری ریوی و یا التهاب زبان و دهان نداشت. یافته‌های بررسی بیمار عبارت بودند از پان سیتوپنی شدید، هیپربیلیروبینمی مستقیم، هیپوآلبومینمی، (PT: Prothrombine Time) طولانی،

وی از ۸ سال قبل تحت درمان با ۱۰ میلیگرم در هفته متوتروکسات خوراکی قرار داشت. او مکمل اسید فولیک مصرف نمی‌کرد و علائم درگیری ریوی و یا التهاب زبان و دهان نداشت. بیمار در طول این مدت به طور منظم تحت نظر نبوده و در دو سال آخر از نظر کبدی بررسی نشده بود. نتایج بررسی‌ها نشانگر وجود ترومبوسیتوپنی، هیپر بیلیروبینمی مستقیم، هیپوآلبومینمی و PT طولانی، اسپلنومگالی، اتساع ورید پورت، کبد کوچک با اکوی خشن و واریس‌های پیشرفته مری و آسیت با گرادیان بالای آلبومین آسیت/سرم بود که همگی به نفع سیروز و هایپر تانسینون پورت بود (جدول ۱). در این بیمار نیز مانند موارد اول به دلیل وجود آسیت، ترومبوسیتوپنی و اختلال انعقادی پیشرفته امکان بیوپسی کبد برای اثبات هیستوپاتولوژیک سیروز نبود.

### گزارش بیمار چهارم

بیمار چهارم یک خانم ۳۷ ساله با سابقه ۶ ماهه درد مفاصل بود که با تشخیص احتمالی آرتریت روماتوئید از ۴ ماه قبل تحت درمان متوتروکسات تزریقی ۲۵ میلیگرم در هفته بود. وی برای بررسی علت افزایش آنزیم‌های کبدی ارجاع شده بود. از وضعیت کبد بیمار قبل از شروع متوتروکسات اطلاعاتی وجود نداشت. بیمار در این مدت تحت درمان با مکمل اسید فولیک نبوده و آنزیم‌های کبدی وی کنترل نمی‌شده است. بیمار شکایت خاصی نداشت و همچنانکه در جدول ۱ آمده است، غیر از آنزیم‌های کبدی مختل، سایر بررسی‌ها شامل INR، آلبومین، بیلیروبین سرم و سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی طبیعی بود. در این بیمار نیز مانند سه بیمار معرفی شده، نتیجه HCV RNA PCR، HBS-Ag، HCV-Ab، ANA، AMA منفی بوده و پروفایل آهن، سرولوپلاسمین و الکتروفورز پروتئین‌های سرم نیز برای تشخیص علت افزایش آنزیم‌های کبدی کمی نکردند (جدول ۱)، ولی HBV DNA PCR مثبت شد. بیوپسی کبد بیمار نشان‌دهنده هپاتیت مزمن بدون فیبروز قابل توجه و یا شواهد هپاتیت اتوایمیون بود.

به دلیل اینکه بیمار عوامل خطر دیگری مانند مصرف الکل نداشت و داروی دیگری به جز متوتروکسات مصرف نمی‌کرد، برای بیمار هپاتیت ناشی از متوتروکسات مطرح شد. متوتروکسات قطع شد و بیمار پیگیری شد. در بررسی‌های مکرر

وی از ۸ سال قبل تحت درمان با ۱۰ میلیگرم در هفته متوتروکسات خوراکی قرار داشت. او مکمل اسید فولیک مصرف نمی‌کرد و علائم درگیری ریوی و یا التهاب زبان و دهان نداشت. بیمار در طول این مدت به طور منظم تحت نظر نبوده و در دو سال آخر از نظر کبدی بررسی نشده بود. نتایج بررسی‌ها نشانگر وجود ترومبوسیتوپنی، هیپر بیلیروبینمی مستقیم، هیپوآلبومینمی و PT طولانی، اسپلنومگالی، اتساع ورید پورت، کبد کوچک با اکوی خشن و واریس‌های پیشرفته مری و آسیت با گرادیان بالای آلبومین آسیت/سرم بود که همگی به نفع سیروز و هایپر تانسینون پورت بود (جدول ۱). در این بیمار نیز مانند موارد اول به دلیل وجود آسیت، ترومبوسیتوپنی و اختلال انعقادی پیشرفته امکان بیوپسی کبد برای اثبات هیستوپاتولوژیک سیروز نبود.

HBS-Ag, HCV-Ab, ANA, AMA, HBV DNA PCR, HCV RNA PCR منفی بودند و پروفایل آهن، سرولوپلاسمین و الکتروفورز پروتئین‌های سرم نیز به تشخیص علت سیروز کمی نکردند. به دلیل اینکه بیمار عوامل خطر دیگری مانند مصرف الکل نداشت و داروی دیگری به جز متوتروکسات مصرف نمی‌کرد، برای بیمار سیروز ناشی از متوتروکسات مطرح شد بنابراین متوتروکسات قطع شد. درمان با لاکتولوز، دیورتیک و ایندرال شروع شد و بیمار برای پیوند کبد معرفی گردید.

### گزارش بیمار سوم

بیمار سوم یک خانم ۵۷ ساله با سابقه ۳ سال آرتریت روماتوئید و مصرف متوتروکسات خوراکی ۱۵ میلیگرم در هفته بود که برای بررسی علت افزایش آنزیم‌های کبدی ارجاع شده بود. بیمار در این مدت تحت درمان مکمل اسید فولیک بوده و با بررسی آنزیم‌های کبدی و سایر آزمایشات هر سه ماه از نظر وضعیت کبدی و سایر عوارض چک می‌شده است. بیمار شکایت خاصی نداشت و همچنانکه در جدول ۱ آمده است، غیر از آنزیم‌های کبدی مختل، سایر بررسی‌ها شامل وضعیت انعقادی، آلبومین، بیلیروبین سرم و سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی طبیعی بود.

در این بیمار نیز مانند دو بیمار معرفی شده در بالا نتیجه

طی سه ماه بعد قطع دارو آنزیم‌های کبدی کاهش پیدا کرده و به محدوده نرمال رسیدند. چون آنزیم‌های کبدی این بیمار بعد از قطع متوتروکسات نرمال شدند، به نظر نمی‌رسد که هیپاتیت B عامل افزایش آنزیم‌های کبدی باشد. بنابراین می‌توان قبول کرد که هیپاتیت B در این بیمار به عنوان یک بیماری زمینه‌ای مزمن کبد باعث افزایش خطر سمیت کبدی متوتروکسات شده است.

جدول ۱: یافته‌های بیماران مورد مطالعه

شاخص‌ها	مورد اول	مورد دوم	مورد سوم	مورد چهارم	طبیعی
White Blood Cell (/milimeter <sup>3</sup> )	۰/۸۵×۱۰ <sup>۳</sup>	۴/۳۵×۱۰ <sup>۳</sup>	۵/۷×۱۰ <sup>۳</sup>	۷/۴۵×۱۰ <sup>۳</sup>	۳/۵۴-۹/۰۶×۱۰ <sup>۳</sup>
Haemoglobine (gram/deciliter)	۷/۵	۱۲	۱۳/۵	۱۴	۱۳/۳-۱۶/۲
Platelet (/milimeter <sup>3</sup> )	۱۲×۱۰ <sup>۳</sup>	۴۶×۱۰ <sup>۳</sup>	۲۵۵×۱۰ <sup>۳</sup>	۳۲۵×۱۰ <sup>۳</sup>	۱۶۵-۴۱۵×۱۰ <sup>۳</sup>
Total Bilirubin (milligram/deciliter)	۳	۲/۸	۱	۲	۰/۳-۱/۳
Direct Bilirubin (milligram/deciliter)	۲/۱	۱/۵	۰/۲	۱/۲	≤۰/۳
Serum Albumin (gram/liter)	۲/۵	۲/۹	۳/۸	۴/۲	۳/۵-۵
Prothrombine Time (second)	۲۰	۱۸	۱۳	۱۴	۱۲/۷-۱۵/۴
serum glutamic oxaloacetic transaminase (Unite/Liter)	۴۲	۵۰	۲۴۳	۴۲۵	۷-۴۱
serum glutamic pyruvic transaminase (Unite/Liter)	۳۲	۳۵	۲۶۲	۳۹۵	۷-۴۱
Alkaline phosphatase (Unite/Liter)	۷۴	۵۸	۸۳	۴۳۸	۳۳-۹۶
Hepatitis B Surface Antigen	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
HBV DNA PCR	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
Hepatitis B Core Antibody	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
Hepatitis C Antibody	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
HCV RNA PCR	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
Anti Mitochondrial Antibody	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
C-ANCA	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
P-ANCA	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
Anti Nuclear Antibody	منفی	منفی	منفی	منفی	منفی
Serum ceruloplasmin (milligram/liter)	۲۴۶	۲۸۷	۳۲۵	۳۱۰	۲۰۰-۳۵۰
Transferin saturation	٪۲۸	٪۲۴	٪۳۵	٪۳۲	≤٪۴۵

### بحث

مهمترین عوامل خطر سمیت کبدی متوتروکسات عبارتند از: دوز دارو، بیماری کبدی زمینه‌ای و مصرف الکل. مدت زمان مصرف دارو، فاصله زمانی بین دوزها، دوز زیاد و مقدار کل داروی مصرف شده بر میزان خطر فیبروز کبد مؤثرند. دوز تجمعی بیش از ۳ گرم از این دارو در ۲۰٪ موارد باعث ایجاد تغییرات بافتی در کبد می‌شود. با این حال فیبروز پیشرفته فقط در ۳٪ این موارد دیده می‌شود (۳). چاقی و دیابت قندی نیز از عوامل مهم دیگر در افزایش سمیت کبدی متوتروکسات هستند، به ویژه که این دارو الگویی از آسیب کبدی شبیه به استاتوهپاتیتیس را ایجاد می‌کند.

سن بالا و ناکفایتی عملکرد کلیه‌ها باعث افزایش خطر سمیت کبدی متوتروکسات می‌شوند، زیرا در این دو وضعیت پاکسازی این دارو از بدن کاهش می‌یابد. در هر چهار بیمار معرفی شده اطلاعات معتبری از وضعیت کبد قبل از شروع درمان با متوتروکسات در دسترس نبود. هیچکدام از آنها چاق نبوده و الکل مصرف نمی‌کردند.

جدول ۲: عوامل خطر مؤثر در پیدایش فیبروز کبدی ناشی از متوتروکسات

عوامل خطر	اهمیت	پیشگیری
سن	در سن بالای ۶۰ سال پاکسازی کلیوی دارو کاهش می‌یابد	- تجویز کمتر دارو در سنین بالا
دوز	در دوز زیاد خطر فیبروز بیشتر است	- عدم تجویز با دوز بیش از ۱۵-۵ میلی‌گرم در هفته
مصرف الکل	افزایش خطر فیبروز با مصرف بیش از ۱۵ گرم الکل در روز	- تجویز هفتگی به جای روزانه - پیوستگی کبد هر ۲ سال یک بار - پیوستگی کبد بعد مصرف ۲ گرم الکل - عدم تجویز دارو اگر بیمار قادر به ترک الکل نمی‌باشد
چاقی	افزایش خطر آسیب کبدی	- انجام پیوستگی کبد قبل از شروع درمان در بیماران با سابقه مصرف الکل
دیابت قندی	افزایش خطر آسیب کبدی در بیماران دیابتی چاق (دیابت نوع ۲)	- کاهش وزن و پیوستگی دوره‌ای - پیوستگی کبد قبل از شروع درمان و به طور دوره‌ای در طول درمان
وجود بیماری کبدی	به ویژه بیماری کبدی مرتبط با الکل، دیابت و چاقی	- پیوستگی کبد قبل از شروع درمان ضروری است - پرهیز از تجویز دارو در صورت فیبروز قابل توجه کبد
بیماری سیستمیک (غیرکبدی) زمینه‌ای	خطر آسیب کبدی متوتروکسات در سوربازیس بیشتر است تا آرتربت روماتوئید	- پیوستگی دوره‌ای کبد در طول درمان بر اساس شدت فیبروز زمینه‌ای، دوز تجمعی و طول مدت درمان
نقص عملکرد کلیه	افزایش خطر آسیب کبدی متوتروکسات در اثر کاهش پاکسازی آن	- پایش دوره‌ای تست‌های کبدی - پایش دوره‌ای تست‌های بیوشیمیایی کبد - پیوستگی دوره‌ای کبد - تجویز دوز کمتر - احتیاط بیشتر در کاربرد دارو
مصرف همزمان سایر داروها	NSAIDs*، ویتامین A و آرسنیک ممکن است خطر آسیب کبد را زیاد کنند	- احتیاط بیشتر در کاربرد همزمان این داروها با متوتروکسات - پایش دوره‌ای تست‌های کبدی

## NSAIDs: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs\*

اختلال تست‌های بیوشیمی کبد در میان بیماران مصرف‌کننده متوتروکسات شایع می‌باشد. با این حال فیبروز پیشرفته کبدی گاهی در عدم وجود این اختلالات آزمایشگاهی نیز اتفاق می‌افتد. با اینکه تهوع، استفراغ، خستگی و درد شکم از عوارض جانبی شایع متوتروکسات می‌باشند، اما بیماران دچار فیبروز پیشرفته کبدی ناشی از مصرف این دارو به طور معمول بی‌علامت هستند، مگر اینکه دچار عوارض نارسایی کبد و یا هیپرتانسیون پورت مانند خونریزی وارسی مری شوند. معاینه فیزیکی بیمار ممکن است هپاتومگالی، اسپلنومگالی و

یا آسیت را آشکار کند.

تست‌های بیوشیمیایی کبد یا طبیعی هستند و یا ممکن است تغییرات غیراختصاصی نظیر افزایش خفیف ALT و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز را نشان دهند. در موارد پیشرفته‌تر هیپوآلبومینمی ممکن است وجود داشته باشد اما افزایش بیلیروبین سرم و اختلالات انعقادی نادرند. ترومبوسیتوپنی ممکن است در بیماران سیروتیک دیده شود.

الگوی فیبروز کبد ناشی از متوتروکسات به صورت فیبروز پری سلولار است؛ این نوع فیبروز در استاتوهپاتیتیس الکلی و غیرالکلی نیز دیده می‌شود. بنابراین ممکن است این دارو باعث ایجاد استتوهپاتیتیس شود و یا استتوهپاتیتیس غیرالکلی زمینه‌ای را بدتر کند (۴).

امروزه عوارض کبدی بالینی جدی (مثل هیپرتانسیون پورت، نارسایی کبد و هپاتوسلولار کارسینوما) به دنبال بیماری کبدی ناشی از متوتروکسات نادرند.

فیبروز شدید کبد که معمولاً نتیجه مانیتور نکردن بیمار است، همیشه پیشرفت نمی‌کند، بلکه ممکن است با کاهش دوز و یا قطع دارو کاملاً بهبود یابد (۳).

در مواردی که آسیب خفیف کبدی ناشی از متوتروکسات وجود دارد پزشک می‌تواند با بیوپسی دوره‌ای کبد (هر ۲ سال یک بار و یا زمانی که دوز جمعی دارو بیش از ۲ گرم شد) درباره ادامه و یا قطع این دارو تصمیم‌گیری کند.

در مواردی که خطر آسیب کبدی ناشی از متوتروکسات بالا باشد، نباید این دارو را تجویز کرد. تجویز متوتروکسات برای بیمارانی که بیش از ۱۰۰ گرم الکل در هفته می‌خورند، ممنوع است قبل از شروع این دارو الکل باید قطع شود.

بیوپسی و بررسی هیستولوژی بافت کبد قبل از شروع درمان با متوتروکسات در همه بیماران ضروری نیست. بلکه فقط وقتی لازم است که شواهد بیماری زمینه‌ای کبدی از قبیل تست‌های

بیوشیمیایی غیرطبیعی، سابقه مصرف الکل، شواهد بالینی مطرح‌کننده استاتوهپاتیتیس غیرالکلی و یا هپاتومگالی وجود داشته باشند (۵).

انجام تست‌های بیوشیمیایی کبد ۴ تا ۶ بار در سال برای مانیتور وضع کبد در بیماران دریافت‌کننده متوتروکسات توصیه شده است. اما به دلیل عدم حساسیت و ویژگی مناسب، تفسیر نتایج آنها با مشکلاتی همراه است.

بالا بودن دائمی آنزیم‌های AST و ALT، کاهش سطح آلبومین سرم، پیدایش هپاتومگالی، دوز جمعی بیش از ۲ تا ۴ گرم و طول دوره مصرف بیش از ۲ سال از اندیکاسیون‌های بیوپسی کبد در طول دوره درمان با این دارو می‌باشند (۲). البته بعضی صاحب نظران دوز جمعی بیش از ۵ گرم را آستانه لازم برای بیوپسی ذکر کرده‌اند (۶).

برای پیگیری بیماران از تست‌های ارزیابی فیبروز مانند فیبرواسکن و فیبروتست که غیرتهاجمی‌اند و در دسترس هستند نیز می‌توان استفاده کرد.

#### نتیجه‌گیری

سمیت کبدی متوتروکسات یک موضوع نظری نیست که بتوان آن را نادیده گرفت. به دنبال تجویز طولانی مدت این دارو به طور وسیع در سوریاژیس، کرون و به خصوص در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید گزارش موارد جدید این عارضه رو به افزایش است. دوز زیاد، سن بالا، مصرف الکل، نارسایی کلیوی و بیماری زمینه‌ای کبد از عوامل خطر این عارضه هستند. انتخاب صحیح بیمار و بررسی وضعیت کبد قبل از شروع و در حین درمان می‌تواند در کاهش بروز این عارضه مؤثر باشد. برای پایش سمیت کبدی این دارو باید آنزیم‌های کبدی به طور دوره‌ای چک شوند. ولی چون گاهی تفسیر این آزمایشات مشکل است، در موارد خاصی بیوپسی کبد برای این منظور توصیه شده است.

#### References:

- 1- Ruymann FB, Mosijczuk AD, Sayers RJ. *Hepatitis in a child with methotrexate-induced hepatic fibrosis*. JAMA 1977; 238(24): 2631-3.

- 2- Thomas JA, Aithal GP. *Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary?* Am J Clin Dermatol 2005; 6(6): 357-63.
- 3- Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. *Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment.* J Hepatol 2007; 46(6): 1111-8.
- 4- Hall P, de la M, Langman G: *The role of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in methotrexate-induced liver injury.* J Gastroenterol Hepatol 2001; 16(Suppl): A88.
- 5- Langman G, Hall PM, Todd G. *Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury.* J Gastroenterol Hepatol 2001; 16(12): 1395-401.
- 6- Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. *Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: Are serial liver biopsies justified?.* Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(4): 391-9.

## CASE REPORT

### *Methotrexate Hepatotoxicity; the Danger Not to Be Ignored*

Baghbanian M(MD)<sup>\*1</sup>, Amirbaigy MK(MD)<sup>2</sup>, Salmanroghani H(MD)<sup>3</sup>, Baghbanian A(MD)<sup>4</sup>

<sup>1-3</sup>Department of Hepatology Gastroenterology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 18 Aug 2012

Accepted: 28 Feb 2013

#### *Abstract*

**Introduction:** Methotrexate is used increasingly for treatment of some diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn. Bone marrow suppression, mucocutaneous lesions, pneumonitis, and hepatotoxicity are major side effects of this drug. Since methotrexate toxicity is dose dependent and is usually administered with low dose via a weekly regimen, its side effects are not commonly seen. But due to long term prescription of this drug over the recent years especially for rheumatoid arthritis, growing cases of methotrexate hepatotoxicity are referred to Gastroenterologist. High dose of drug, high age, alcohol consumption, renal failure and preexisting liver disease are main risk factors for this toxicity. In this study, in addition to presenting two cases with cirrhosis and two cases with hepatitis linked to methotrexate, the clinical aspects on this field are discussed.

**Conclusions:** Methotrexate hepatotoxicity is not a theoretical issue that can be ignored because it can lead to cirrhosis and liver failure. We can prevent the onset of this growing side effect with appropriate patient selection and investigating the patients' liver function before and during Methotrexate therapy. Periodic testing the liver enzymes is used for monitoring the liver condition, but because interpretation of these tests is sometimes difficult, liver biopsy is needed in particular cases.

**Keywords:** Cirrhosis; Hepatotoxicity; Methotrexate

*This paper should be cited as:*

Baghbanian M, Amirbaigy MK, Salmanroghani H, Baghbanian A *Methotrexate hepatotoxicity; the danger not to be ignored.* J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013; 21(2): 258-64.

*\*Corresponding author: Tel: +98 351 8224000, Fax: +98 351 8224100, Email: baghbanian1352@gmail.com*