

بررسی وقوع آواسکولار نکروز سر فمور در بیماران Multiple Sclerosis تحت درمان با اینترفرون بتا

پگاه‌سادات فاتحی^۱، مسعود اعتمادی‌فر^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Multiple sclerosis (MS)، بیماری التهابی و دمی‌لینه‌کننده‌ی سیستم عصبی مرکزی است و نکروز آواسکولار (AVN یا Avascular necrosis) سر فمور، عارضه‌ای ناشایع در این بیماران می‌باشد. این مطالعه، با هدف بررسی بروز AVN در بیماران تحت درمان با اینترفرون بتا انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، پژوهشی مقطعی توصیفی بر روی بیماران MS با دوره‌های عود و بهبود در سال‌های ۹۶-۱۳۸۶ بود. اطلاعات ارزیابی شده، شامل یافته‌های دموگرافیک، زمان شروع MS، زمان تشخیص AVN، دو طرفه یا یک طرفه بودن AVN، مدت زمان، دز و نوع اینترفرون بتا، دز کورتیکو استروئید خوراکی و تعداد دفعات دریافت پالس کورتن بودند. اطلاعات توصیفی به صورت میانگین، انحراف معیار و درصد بیان گردید.

یافته‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، ۶۴۲۰ بیمار مبتلا به MS با دوره‌های عود و بهبود مورد ارزیابی قرار گرفتند که ۴۹۰۰ بیمار تحت درمان با اینترفرون بتا بودند و وارد این مطالعه شدند. ۸ بیمار (۰/۱۶ درصد) تحت درمان با اینترفرون بتا، تظاهرات AVN را نشان دادند که میانگین سنی آن‌ها $۱۰/۰۹ \pm ۳۰/۲۵$ سال بود. ۷۵ درصد بیماران زن و سایرین مرد بودند. میانگین فاصله‌ی زمانی بین بروز MS و بروز تظاهرات AVN، $۲۸/۴۷ \pm ۴۲/۱۲$ ماه بود. از میان ۸ بیمار مبتلا به AVN، ۵ بیمار (۶۲/۵ درصد) به صورت یک طرفه و ۳ بیمار (۳۷/۵ درصد) به صورت دو طرفه دچار AVN شدند. ۸۷/۵ درصد بیماران مبتلا به AVN تحت درمان با اینترفرون بتا-1a و ۱۲/۵ درصد تحت درمان با اینترفرون بتا-1b بودند.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، این فرضیه مطرح می‌شود که استفاده از اینترفرون بتا ممکن است منجر به بروز AVN در بیماران مبتلا به MS گردد. مکانیسم احتمالی بروز این عارضه، مهار آنژیوژنز، تنگ کردن عروق، تشکیل ترومبوزهای کوچک در آرتریول‌ها و واسکولیت لکوکلاستیک می‌باشد. بنابراین، مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: Multiple sclerosis، اینترفرون بتا، استئونکروز

ارجاع: فاتحی پگاه‌سادات، اعتمادی‌فر مسعود. بررسی وقوع آواسکولار نکروز سر فمور در بیماران Multiple Sclerosis تحت درمان با

اینترفرون بتا. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۵): ۱۰۵۶-۱۰۵۱

می‌باشد و این فرایند، به طور وسیعی در درمان آرتریت روماتوئید، رتینوپاتی دیابتی، همانژیوم و بدخیمی‌ها کاربرد دارد (۳-۴). سایر اثرات اینترفرون بتا عبارت از تنظیم تولید سیتوکاین‌های کنترل‌کننده‌ی میزان جریان خون سیستمیک و همچنین، سیستم عصبی مرکزی و مهار مهاجرت سلول‌های T با اثر بر روی متالوپروتئیناز ماتریکس آن‌ها می‌باشند (۵).

مطالعه‌ی دیگری که توسط Haghikia و همکاران انجام شده است، ادعا می‌کند که اینترفرون بتا بر میزان تولید انرژی میتوکندریال، با کاهش سطوح آدنوزین تری فسفات، اثر منفی می‌گذارد و مکانیسم

مقدمه

Multiple sclerosis (MS) یک بیماری التهابی و دمی‌لینه‌کننده‌ی سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که از نظر بالینی با دوره‌های عود و بهبودی مشخص می‌شود و در نهایت، منجر به نقایص حسی، حرکتی، اتونوم و شناختی به صورت مزمن و دایمی می‌گردد (۱). یکی از درمان‌های اصلی در دسترس برای این بیماری، تنظیم‌کننده‌های سیستم ایمنی شامل اینترفرون بتا (Interferon-beta یا INF-beta) می‌باشد که باعث کاهش تعداد حملات و کنترل پیشرفت بیماری MS می‌شود (۲). مکانیسم احتمالی اینترفرون بتا، مهار آنژیوژنز

۱- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه نورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: پگاه‌سادات فاتحی

Email: pegahfatehi.medical.university@gmail.com

پالس در درمان مرحله‌ی حاد حملات بیماری بوده است و کورتیکو استروئید خوراکی به عنوان درمان نگه دارنده دریافت نکرده بودند، می‌شد. همچنین، بیمارانی که تشخیص AVN در آن‌ها به صورت بالینی و با استفاده از Magnetic resonance imaging (MRI) تأیید شده بود و تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، واجد معیارهای ورود به این مطالعه در نظر گرفته شدند (۱۲).

معیارهای خروج از مطالعه، شامل بیمارانی بود که قبل از شروع استفاده از اینترفرون بتا، تحت درمان با سایر داروهای مورد استفاده در درمان بیماری MS بودند، بیمارانی تحت درمان با اینترفرون بتا و بیمارانی دارای عوامل خطر بروز AVN (نظیر سوء مصرف الکل، سایر بیماری‌های خودایمن مانند لوپوس و غیره، سابقه‌ی شکستگی یا در رفتگی سر فمور، سابقه‌ی پرتودرمانی لگن و سابقه‌ی بروز AVN در سایر نواحی بدن) نیز از مطالعه خارج شدند. فرم‌های رضایت جهت شرکت در مطالعه و تمامی اطلاعات مورد نیاز در رابطه با مطالعه، در اختیار شرکت کنندگان قرار گرفت.

این مطالعه، بر اساس کد ir.mui.rec.1395.3.459 از طرف شورای پژوهشی و کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد. اطلاعات مورد نیاز در رابطه با بیمارانی، از مدارک موجود آن‌ها، در بیمارستان استخراج و ثبت گردید و در صورت وجود هر گونه نقص در مدارک، اطلاعات مورد نیاز با پرسش مستقیم سؤالات از بیمارانی یا درخواست جهت تکمیل مدارک موجود به دست آمد.

اطلاعات جمع‌آوری شده شامل یافته‌های دموگرافیک (سن و جنس)، زمان شروع MS، زمان بروز علائم AVN، زمان تشخیص AVN، دو طرفه یا یک طرفه بودن AVN، مدت زمان، دز و نوع اینترفرون بتای مصرفی، دز کورتیکو استروئید خوراکی و تعداد دفعات دریافت پالس کورتون بود.

اطلاعات جمع‌آوری شده، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و اطلاعات توصیفی به صورت میانگین، انحراف معیار، تعداد و درصد بیان گردید.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۶۲۲۰ بیمار مبتلا به MS با دوره‌های عود و بهبود مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در میان آن‌ها، ۴۹۰۰ بیمار تحت درمان با اینترفرون بتا قرار داشتند که وارد مطالعه گشتند. ۱۵۲۰ بیمار تحت درمان با Dimethyl fumarate, Glatiramer acetate, Fingolimod و Teriflunomide, Natalizumab و سایر داروها بودند که از مطالعه

پیش‌گفته بر روی نسخه‌برداری ژن‌های سلول T عمل می‌کند (۶). درمان MS با اینترفرون بتا، به عنوان روشی ایمن و با حداقل عوارض جانبی شناخته شده است. شایع‌ترین عارضه‌ی درمان با اینترفرون‌ها، علائم موقت سندرم شبه آنفولانزا شامل تب، خستگی، تهوع و درد عضلانی می‌باشد (۷).

دیگر عوارض معمول اینترفرون بتا، شامل درد، سفتی و التهاب در محل تزریق زیر پوستی می‌باشد که در حدود ۶۰-۲۰ درصد بیمارانی اتفاق می‌افتد. از طرف دیگر، واکنش‌های دیگری شامل ترومبوز عروقی، اسکروز سیستمیک و جلدی، نکرز و زخم نیز با شیوع کمتر در محل تزریق دیده شده است (۸). همچنین، به ندرت نکرز پوستی هم گزارش شده است که ضایعات کوچک و محدود ایجاد می‌کند (۷). مکانیسم پاتولوژیک دخیل در ایجاد این ضایعات پوستی، به احتمال زیاد واسکولیت نکرزوز با واسطه‌ی سیستم ایمنی و تشکیل ترومبوز در آرتریول‌های کوچک می‌باشد (۹).

نکرز آواسکلوز (Avascular necrosis یا AVN) سر فمور، عارضه‌ای شایع در بیمارانی MS می‌باشد که به طور عمیق تأثیر مخربی بر کیفیت زندگی آن‌ها دارد. AVN به عنوان عارضه‌ای به دنبال مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها شناخته می‌شود و مصرف طولانی گلوکوکورتیکوئیدها نقش اساسی در درمان MS ایفا می‌کند (۱۰، ۱). با این وجود، مطالعاتی نیز انجام شده است که در آن‌ها AVN به دنبال دریافت پالس کورتیکو استروئید رخ داده است (۱۱). امروزه، اینترفرون بتا جایگاه خود را به عنوان درمان اصلی MS پیدا کرده است. در مطالعه‌ی Smith، این گونه فرضیه‌سازی شده است که مکانیسم اینترفرون بتا، می‌تواند بالقوه به عنوان عامل خطری برای بروز AVN در بیمارانی MS در نظر گرفته شود (۴).

به دلیل محدود بودن مطالعات انجام گرفته در زمینه‌ی بروز AVN در بیمارانی مبتلا به MS، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی میزان وقوع آواسکلوز نکرز سر فمور در بیمارانی مبتلا به MS تحت درمان با اینترفرون بتا که به مرکز MS اصفهان (ناحیه‌ی مرکزی ایران) مراجعه کرده بودند، انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی مقطعی توصیفی بود که در آن، بیمارانی MS با دوره‌های عود و بهبود که در سال‌های ۹۵-۱۳۸۵ به درمانگاه MS بیمارستان الزهرا (س) و مرکز MS اصفهان مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیمارانی مبتلا به MS با دوره‌های عود و بهبود که از زمان شروع بیماری تحت درمان با اینترفرون بتا قرار گرفته بودند و دریافت کورتیکو استروئید در آن‌ها تنها به صورت

سابقه‌ی مصرف کورتیکو استروئید خوراکی نداشتند. بازه‌ی فاصله‌ی زمانی میان آخرین نوبت دریافت پالس کورتیکو استروئید و بروز AVN در این بیماران، بین ۷-۱ سال و میانگین آن ۳/۶ سال بود. اطلاعات بیشتر در جدول ۱ آمده است.

بحث

آواسکلوز نکرóz، جدی‌ترین عارضه‌ی مصرف طولانی مدت گلوکو کورتیکوئیدها می‌باشد (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، ۶۴۲۰ بیمار با تشخیص MS تحت بررسی قرار گرفتند. در میان آن‌ها، ۸ بیمار دچار AVN شدند که تمامی آن‌ها تحت درمان با اینترفرون بتا قرار داشتند؛ در حالی که تنها سابقه‌ی آن‌ها از دریافت گلوکو کورتیکوئیدها، به صورت دریافت یک یا دو مرتبه پالس بود و در واقع، هیچ یک از آن‌ها تحت درمان طولانی مدت با گلوکو کورتیکوئیدها قرار نداشتند. یافته‌ها در مورد اثر احتمالی دریافت پالس کورتیکو استروئید بر روی بروز AVN بحث برانگیز می‌باشد (۱۴، ۱۱). در مطالعه‌ای که بر روی ۲ دسته از بیماران مبتلا به MS انجام گرفته بود، بروز AVN در گروهی که تحت درمان با کورتیکو استروئید قرار داشتند، بیشتر بود (۱۱). مکانیسم‌های متعددی نظیر کاهش تولید و آپوپتوز

خارج شدند. ۸ بیمار از گروه تحت درمان با اینترفرون بتا، تظاهرات AVN را نشان دادند. میانگین سنی بیماران که AVN را بروز دادند، $10/09 \pm 30/25$ سال بود. ۷۵ درصد بیماران زن و سایر آن‌ها مرد بودند. در بیماران مبتلا به AVN، میانگین مدت زمان ابتلا به MS $4/03 \pm 8/62$ سال بود. میانگین فاصله‌ی زمانی بین بروز MS و بروز تظاهرات AVN، $28/47 \pm 42/12$ ماه (در محدوده‌ی ۱-۱۹۶ ماه) بود.

۶۲/۵ درصد بیماران به صورت یک طرفه و ۳۷/۵ درصد بیماران به صورت دو طرفه دچار AVN شده بودند. همه‌ی بیماران سابقه‌ی عمل جراحی جهت ترمیم AVN را ارایه دادند. ۸۷/۵ درصد بیماران تحت درمان با اینترفرون بتا-1a (INF-Beta-1a) بودند که ۵۰ درصد آن‌ها تحت درمان یک روز در میان با Rebif و ۳۷/۵ درصد آن‌ها تحت درمان هفتگی با Avonex یا Cinnovex قرار داشتند و ۱۲/۵ درصد باقی‌مانده از بیماران تحت درمان با اینترفرون بتا-1b (INF-Beta-1b) قرار گرفته بودند که روش درمان آن‌ها به صورت یک روز در میان با بتافرون بود. ۳ مورد از بیماران، ۲ مرتبه پالس کورتیکو استروئید دریافت کردند و سایر آن‌ها، تنها ۱ مرتبه پالس در بدو تشخیص بیماری دریافت کرده بودند و هیچ یک از بیماران

جدول ۱. اطلاعات ارزیابی شده‌ی بیماران

مورد	جنس	سن	زمان بروز MS (سال)	زمان شروع علایم AVN	فاصله‌ی آخرین نوبت دریافت پالس کورتن تا بروز AVN	پالس کورتیکو استروئید (تعداد دفعات)	یک طرفه یا دو طرفه بودن AVN	نوع اینترفرون بتا (شروع درمان / دز دریافتی)
۱	زن	۱۵	۱۳۸۳	۱۳۹۱ و ۱۳۹۲	۶ سال و ۷ سال	۲ مرتبه	۲ طرفه	اینترفرون بتا-1a (۱۳۸۳/یک روز در میان)
۲	زن	۳۷	۱۳۸۳	۱۳۸۸	۲ سال	۲ مرتبه	۱ طرفه (سمت چپ)	اینترفرون بتا-1a (۱۳۸۳/یک روز در میان)
۳	زن	۲۷	۱۳۸۴	۱۳۸۷	۳ سال	۱ مرتبه	۱ طرفه (سمت چپ)	اینترفرون بتا-1a (۱۳۸۴/هفتگی)
۴	زن	۲۸	۱۳۸۸	۱۳۹۳	۵ سال	۱ مرتبه	۱ طرفه (سمت راست)	اینترفرون بتا-1a (۱۳۸۶/یک روز در میان)
۵	مرد	۴۹	۱۳۸۸	۱۳۹۳	۵ سال	۱ مرتبه	۱ طرفه (سمت راست)	اینترفرون بتا-1a (۱۳۸۶/هفتگی)
۶	زن	۲۳	۱۳۸۹	۱۳۹۲ و ۱۳۹۵	۲ سال و ۵ سال	۲ مرتبه	۲ طرفه	اینترفرون بتا-1a (۱۳۹۱/یک روز در میان)
۷	مرد	۳۴	۱۳۸۹	۱۳۹۲	۳ سال	۱ مرتبه	۱ طرفه (سمت راست)	اینترفرون بتا-1a (۱۳۹۱/هفتگی)
۸	زن	۲۹	۱۳۹۵	۱۳۹۶	۱ سال	۱ مرتبه	۲ طرفه	اینترفرون بتا-1a (۱۳۹۶/یک روز در میان)

MS: Multiple sclerosis; AVN: Avascular necrosis

ممکن است تأثیرات مخربی بر روی نواحی آسیب پذیر سر فمور داشته باشد. در مطالعه‌ی حاضر، با توجه به تعداد کم دریافت پالس و در نتیجه کم بودن مجموع دز دریافتی و همچنین، فاصله‌ی طولانی بین دریافت آخرین پالس و بروز AVN، احتمال ارتباط بروز AVN در بیماران با دریافت پالس کورتیکو استروئید کمتر به نظر می‌رسد و هیچ یک از آن‌ها سایر عوامل خطر بروز AVN را نداشته‌اند. از این رو، این فرضیه مطرح می‌شود که بروز AVN ممکن است در ارتباط با درمان با اینترفرون بتا باشد و از آن جایی که بیش از ۸۵ درصد آن‌ها تحت درمان با اینترفرون بتا-1a قرار داشتند، این طور به نظر می‌رسد که بروز AVN می‌تواند حتی با نوع اینترفرون بتا مرتبط باشد. مطالعه‌ی حاضر، جزء معدود مطالعاتی است که فرضیه‌ی احتمالی اثرگذاری اینترفرون بتا را بر روی وقوع استئونکروز مطرح می‌نماید. اگر چه این مطالعه نیز محدودیت‌هایی دارد که تعداد کم بیماران مبتلا به AVN در این مطالعه (۸ نفر) و همچنین، سابقه‌ی دریافت پالس کورتیکو استروئید در همه‌ی بیماران علاوه بر دریافت اینترفرون از این جمله هستند. بنابراین، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه و توصیفی بودن ماهیت مطالعه، مطالعات بیشتری در این زمینه توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری نهایی این که در این مطالعه، بسامد بروز AVN سر فمور در بیماران MS تحت درمان با اینترفرون بتا، ۰/۱۶ درصد به دست آمد. بر اساس یافته‌های به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، این فرضیه‌ی احتمالی مطرح شود که استفاده از اینترفرون بتا ممکن است منجر به بروز AVN در بیماران مبتلا به MS گردد و مکانیسم احتمالی بروز این عارضه، مهار آنژیوژنز، تنگ کردن عروق، تشکیل ترومبوزهای کوچک در آرتریول‌ها و واسکولیت لکوکلاستیک باشد. به علاوه، به نظر می‌رسد اینترفرون بتا-1a، نقش اساسی در بروز این عارضه ایفا می‌کند، اما با توجه به توصیفی بودن ماهیت این مطالعه، مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود. همچنین، مطالعات متمرکز در ۸ بیمار وارد شده در این مطالعه و مقایسه‌ی سایر متغیرها نیز سودمند می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مطالعه‌ی حاضر، کمال تشکر را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به عنوان حامی مالی و معنوی دارند. مطالعه‌ی حاضر بر اساس طرح پژوهشی با کد ir.mui.rec.1395.3.459 مصوب دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید.

استئوبلاست‌ها، افزایش آپوپتوز استئوسیت‌ها، اختلال در متابولیسم لیپیدها و آمبولی چربی در عروق کوچک در بروز AVN به دنبال مصرف کورتیکو استروئیدها نقش دارند (۱۵). مطالعاتی که در مورد بروز AVN به دنبال استفاده‌ی طولانی مدت کورتیکو استروئید خوراکی انجام گرفته است، همگی به وجود این رابطه معتقد هستند؛ در حالی که مطالعات دیگری نیز انجام شده‌اند که در آن‌ها بیان شده است، دریافت دز بالای پالس کورتیکو استروئید وریدی بدون توجه به مدت زمان یا مجموع دز داروی دریافتی، می‌تواند منجر به بروز AVN شود (۱۴، ۱)، اما در مطالعه‌ی حاضر، بروز AVN با توجه به تعداد کم دریافت پالس کورتیکو استروئید (بعضی بیماران ۱ بار در بدو تشخیص بیماری MS و در بعضی از بیماران ۲ بار در بدو تشخیص و در حمله‌ی دوم بیماری) و در نتیجه کم بودن مجموع دز دریافتی، به نظر می‌رسد که بروز AVN، ارتباطی با درمان طولانی مدت یا دز بالا با پالس کورتیکو استروئید نداشته است. همچنین، فاصله‌ی طولانی بین دریافت آخرین پالس کورتیکو استروئید و بروز AVN نیز این نتیجه‌گیری را تقویت می‌کند.

MS، به عنوان عامل خطر مستقل برای AVN در نظر گرفته نشده است. اثر احتمالی درمان با اینترفرون بر بروز AVN همچنان در مطالعات مختلف مورد سؤال و بررسی می‌باشد. همچنین، جواب این سؤال، تا حدی مبهم است؛ چرا که اغلب بیماران به طور هم‌زمان تحت درمان با اینترفرون و استروئیدها قرار دارند (۱۱). در مطالعه‌ی AVN, Smith پوستی به دنبال تزریق زیر پوستی اینترفرون گزارش شده است. آن‌ها اظهار کرده‌اند که AVN ممکن است به دلیل تنگ شدن عروق و تشکیل ترومبوزهای کوچک در آرتریول‌های لایه‌ی چربی زیر جلدی پوست باشد (۴).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط فقیهی و همکاران انجام شده است، در یک نفر از افراد مبتلا به MS به دنبال تزریق زیر جلدی اینترفرون بتا، نکروز زیر پوستی ایجاد گردید (۹). در مطالعه‌ی Szilasiova و همکاران، واسکولیت لکوکلاستیک به عنوان عارضه‌ی شدید اینترفرون بتا معرفی شده است. این عارضه، می‌تواند عروق تغذیه‌ی کننده‌ی سر فمور را نیز درگیر نماید (۱۶) که این عارضه‌ی جانبی اینترفرون بتا در مطالعه‌ی Elgart و همکاران نیز ذکر شده است (۱۷). فرضیه‌ی دیگری که در این زمینه بیان شده است، تأثیر احتمالی مهار آنژیوژنز به عنوان مکانیسم اصلی اینترفرون می‌باشد (۴).

در مطالعه‌ی مروری Yildirim و همکاران، مطالعات متعددی گزارش شده است که نقش اینترفرون بتا در کاهش آنژیوژنز و آرتریوژنز در آن‌ها اثبات شده است (۱۸). در واقع، مهار آنژیوژنز

References

1. Wicaksono AR, Yudiyanta. Avascular necrosis of femoral head as a complication of corticosteroid therapy in multiple sclerosis patient: A case report. *J Neurol Sci* 2017; 381: 1067.
2. Baumhackl U. The search for a balance between short and long-term treatment outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(1): 75-83.
3. Taylor KL, Leaman DW, Grane R, Mechti N, Borden EC, Lindner DJ. Identification of interferon-beta-stimulated genes that inhibit angiogenesis in vitro. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28(12): 733-40.
4. Smith DW. Is avascular necrosis of the femoral head the result of inhibition of angiogenesis? *Med Hypotheses* 1997; 49(6): 497-500.
5. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: Mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51(3): 682-9.
6. Haghikia A, Faissner S, Pappas D, Pula B, Akkad DA, Arning L, et al. Interferon-beta affects mitochondrial activity in CD4+ lymphocytes: Implications for mechanism of action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(10): 1262-70.
7. Yang CH, Chen CH, Chan HL. Skin necrosis following a recombinant interferon-beta-1b injection. *Chang Gung Med J* 2002; 25(11): 774-7.
8. Ozuguz P, Kacar SD, Karaca S, Tokyol C. A case of septal panniculitis secondary to interferon treatment. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(4): 351-2.
9. Faghihi G, Basiri A, Pourazizi M, Abtahi-Naeini B, Saffaei A. Multiple cutaneous necrotic lesions associated with Interferon beta-1b injection for multiple sclerosis treatment: A case report and literature review. *J Res Pharm Pract* 2015; 4(2): 99-103.
10. Smets I, Van Deun L, Bohyn C, van Pesch V, Vanopdenbosch L, Dive D, et al. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg* 2017; 117(3): 623-33.
11. Ce P, Gedizlioglu M, Gelal F, Coban P, Ozbek G. Avascular necrosis of the bones: an overlooked complication of pulse steroid treatment of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13(8): 857-61.
12. Drescher W, Pufe T, Smeets R, Eisenhart-Rothe RV, Jager M, Tingart M. [Avascular necrosis of the hip - diagnosis and treatment]. *Z Orthop Unfall* 2011; 149(2): 231-40.
13. Carulli C, Nistri L, Bracco L, Giannini M, Amato MP. A steroid-induced bilateral avascular necrosis of the femoral head in an underage patient affected by multiple sclerosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12(3): 257-9.
14. Felson DT, Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1987; 1(8538): 902-6.
15. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(2): 94-124.
16. Szilasiova J, Gdovinova Z, Jautova J, Baloghova J, Ficova M, Bohus P. Cutaneous vasculitis associated with interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(5): 301-3.
17. Elgart GW, Sheremata W, Ahn YS. Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b: the clinical and histologic spectrum. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4): 553-8.
18. Yildirim C, Nieuwenhuis S, Teunissen PF, Horrevoets AJ, van RN, van der Pouw Kraan TC. Interferon-Beta, a Decisive Factor in Angiogenesis and Arteriogenesis. *J Interferon Cytokine Res* 2015; 35(6): 411-20.

Investigating the Occurrence of Femoral Head Avascular Necrosis in Patient with Multiple Sclerosis Treated with Interferon-Beta

Pegah Sadat Fatehi¹, Masoud Etemadifar²

Original Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating inflammatory disease of central nervous system. Avascular necrosis (AVN) of femoral head is reported as an unusual complaint of multiple sclerosis. In this study, occurrence of AVN due to use of interferon-beta remedies was assessed.

Methods: This was a descriptive cross-sectional study on 6420 cases with relapsing-remitting multiple sclerosis from 2007 to 2017. Recorded information were based on the assessment by expert neurologist, and included demographics, time of disease onset, time of the diagnosis of avascular necrosis (AVN), unilateral or bilateral necrosis, duration and dosage and type of beta-interferon, dosage of oral corticosteroid, and pulse of corticosteroid therapy. The data were analyzed, and descriptive information was expressed as mean, standard deviation, and percentage.

Findings: In this study, 6420 patients with history of relapsing-remitting multiple sclerosis were evaluated. Of them, 4900 cases were treated with interferon-beta which included in the study. Eight patients presented avascular necrosis of femoral head. Mean age of patients was 30.25 ± 10.09 years. 75% of 4900 cases were treated with interferon-beta were women. Mean duration between multiple sclerosis onset and presentation of avascular necrosis was 42.12 ± 28.47 months. 62.5% of patients had unilateral avascular necrosis. 87.5% of cases were under treatment with interferon-beta-1a and the rest 12.5% treated with interferon-beta-1b.

Conclusion: Based on the findings of our study, it is possible to hypothesize that use of interferon-beta may have an effect on occurrence of avascular necrosis among patients with multiple sclerosis. The probable mechanisms could be angiogenesis inhibition, vasoconstriction, and small thrombosis formation in arterioles, as well as leukocytoclastic vasculitis. Further studies are recommended.

Keywords: Multiple sclerosis, Interferon-beta, Osteonecrosis

Citation: Fatehi PS, Etemadifar M. Investigating the Occurrence of Femoral Head Avascular Necrosis in Patient with Multiple Sclerosis Treated with Interferon-Beta. J Isfahan Med Sch 2018; 36(495): 1051-6.

1- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Pegah Sadat Fatehi, Email: pegahfatehi.medical.university@gmail.com