

مقایسه اثر IVIG و پردنیزولون در درمان پورپورای ترومبوسایتوپنیک ایدیوپاتیک: مطالعه ۱۲ ماهه در مرکز طبی کودکان

چکیده

اصغر رامیار^۱

نجم الدین کلانتری^{۲*}

۱. گروه هماتولوژی

۲. گروه اطفال

مرکز طبی کودکان تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان دکتر قریب، بیمارستان مرکز طبی اطفال
تلفن: ۸۸۶۹۰۴۷۲
email: Dm_kalantari@yahoo.com

کلمات کلیدی: JTP، IVIG و پردنیزولون

مقدمه

پلاکت‌ها یک جزء مهم در اولین قدم هموستاز یعنی تشکیل پلاک، پلاکتی می‌باشند. وقتی تعداد پلاکت‌ها و یا عملکرد آنها مختل شود، می‌تواند باعث خونریزی شود.^۱ خونریزی بیشتر در پوست و مخاط اتفاق می‌افتد.^۲ شایع‌ترین علت ترومبوسیتوپنی، تخریب پلاکت با واسطه ایمنی است.^۱ پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، سندرمی است که با خصوصیات زیر مشخص می‌شود:^۱ پلاکت کمتر از $100,000/mm^3$ ، طول عمر کوتاه پلاکت، وجود آنتی‌بادی ضد پلاکت در پلاسما و افزایش مگاکاریوسیت در مغز استخوان. شیوع ITP در بچه‌ها در حدود ۱/۱۰۰۰ در سال است.^۱ شایع‌ترین سن بروز ITP در بیشتر مطالعات انجام شده بین ۲-۸ سالگی می‌باشد.^{۳،۴} در بیشتر مطالعات انجام شده دختر و پسر به صورت مساوی مبتلا به ITP می‌شوند.^۵ شایع‌ترین فصل بروز بیماری، زمستان و بهار می‌باشد.^{۶،۷} عفونت‌های تنفسی به‌عنوان یک عامل شروع‌کننده بیماری شناخته شده‌اند به طوری که ۵۰-۸۰٪ بیماران سابقه ابتلا به عفونت‌های تنفسی به خصوص عفونت‌های ویروسی را طی سه هفته

زمینه و هدف: مهم‌ترین علت کاهش حاد شمارش پلاکت‌ها در کودکان بیماری ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا می‌باشد. درمان‌های مهم دارویی در ITP حاد عبارتند از کورتن سیستمیک مانند پردنیزولون، ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) و روگام. این مطالعه به‌منظور بررسی اثرات درمانی IVIG و مقایسه آن با پردنیزولون، انجام شده است. روش بررسی: در این مطالعه پرونده ۲۰۲ بیمار مبتلا به ITP که از تاریخ فروردین ۱۳۷۳ لغایت اسفند ماه ۱۳۸۳ در مرکز طبی کودکان تهران بستری و درمان شده بودند مورد بررسی قرار گرفت و اثرات درمانی IVIG و پردنیزولون با هم مقایسه شد و در کنار آن متغیرهایی مانند: سن، جنس، فصل، نسبت فامیلی والدین، مورد بررسی قرار گرفته است. یافته‌ها: در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم اختلاف معنی‌داری بین اثر درمانی IVIG و پردنیزولون وجود نداشت (Z test With $p < 0.05$). بیماری در جنس مذکر شایع‌تر بود. سن شایع بروز آن ۲-۸ سالگی بوده است. ۵۳٪ بیماران آسپیراسیون مغز استخوان شده بودند. نتیجه‌گیری: با توجه به این که بین اثر درمانی پردنیزولون و IVIG اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. با توجه به ارزان و در دسترس بودن پردنیزولون استفاده از آن در درمان ITP توصیه می‌شود.

قبل از بروز بیماری می‌دهند.^۱ معیارهای تشخیص ITP به قرار زیر است:^۱ در معاینه فیزیکی به‌جز پورپورا، نکته غیر طبیعی دیگری مانند بزرگی کبد وطحال و لنفادنوپاتی معمولاً دیده نمی‌شود، در شمارش سلول‌های خونی فقط کاهش رده پلاکت‌ها دیده شده و معمولاً کاهش گلبول‌های سفید و گلبول‌های قرمز خون دیده نمی‌شود، در آسپیراسیون مغز استخوان مگاکاریوسیت‌ها طبیعی یا افزایش‌یافته هستند، و رده‌های میلوئید و اریترئوئید طبیعی هستند و علل ثانویه کاهش پلاکت مانند لوپوس اریتماتوس (SLE) باید رد شود. وقتی تعداد پلاکت‌ها بیشتر از $200,000/mm^3$ باشد و بیمار بجز خونریزی‌های جلدی، از سایر قسمت‌ها مانند دستگاه گوارش و مخاطات خونریزی نداشته باشد نیاز به درمان نمی‌باشد.^۱ درمان انتخابی پردنیزولون و یا IVIG (Intravenous Immunoglobulin) می‌باشد. پردنیزولون با دوز 2 mg/kg/day (Max: $60\text{ mg/m}^2/\text{day}$)، در دوزهای منقسم و IVIG به‌صورت 1 gr/kg/day در دوزهای متوالی داده می‌شود.^۱ در مطالعات مختلفی که انجام شده است، ۷۰-۹۰٪ بیماران به IVIG و ۶۰-۸۰٪ بیماران ITP به کورتیکواستروئید جواب داده‌اند.^{۸-۱۱} با توجه به

فامیلی والدین بیمار، اسپیراسیون مغز استخوان، تزریق پلاکت، شمارش پلاکت بیمار، در زمان بستری مورد بررسی قرار گرفت. محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ویراست ۱۱ انجام شد و از آزمون Z جهت مقایسه اثر درمانی IVIG و پردنیزولون استفاده شد.

یافته‌ها

۲۰۲ بیمار ITP که تحت درمان پردنیزولون یا IVIG قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۲۷ نفر به دلیل عدم پی‌گیری مناسب در هنگام بررسی مقایسه اثر درمانی IVIG و پردنیزولون از مطالعه حذف شدند. نتایج درمانی بیماران مبتلا به ITP با IVIG و پردنیزولون در جدول ۱ خلاصه شده است. در کل از نظر آماری، اختلاف معنی‌داری، بین نتایج درمانی IVIG و پردنیزولون وجود نداشت (Z: ۱/۶). ولی از نظر سرعت پاسخ‌دهی، بیمارانی که تحت درمان با IVIG قرار گرفته بودند پاسخ درمانی سریع‌تری داشتند که از نظر آماری هم اختلاف معنی‌دار بود (Z: ۶/۵). از مجموع ۲۰۲ بیمار بررسی شده، ۱۱۸ نفر (۵۸٪) مذکر و ۸۴ نفر (۴۲٪) مونث بودند. چهار نفر از بیماران (۱۲٪) سابقه فامیلی ITP داشتند. ۱۰۴ نفر (۵۱٪) سابقه عفونت تنفسی طی یک ماه قبل از بروز بیماری داشتند. ۱۱ بیمار (۵/۵٪) سابقه دریافت واکسن طی یک‌ماه قبل از بروز بیماری داشتند. ۴۰ بیمار (۲۰٪) والدین منسوب نزدیک داشتند. از نظر سن بروز ITP، فراوانی بیماران مطابق جدول ۲ بود. شیوع ITP در فصل‌های مختلف به ترتیب زیر بود: تابستان ۵۷ (۲۸/۲٪)، پاییز ۵۰ (۲۴/۷٪)، زمستان ۳۹ (۱۹/۳٪) و بهار ۵۶ نفر (۲۷/۷٪). ۳۹ نفر (۱۶/۳٪) از بیماران در زمان بستری پلاکت دریافت کرده بودند. برای ۱۰۹ نفر (۵۴٪) از بیماران اسپیراسیون مغز استخوان انجام شد (جدول ۳).

برتری‌هایی که کورتیکواستروئید نسبت به IVIG دارد از جمله ارزان بودن آن نسبت به IVIG، در دسترس بودن، امکان مصرف خوراکی کورتیکواستروئید در حالی که IVIG باید وریدی تزریق شود و نیاز به بستری شدن بیمار در بیمارستان دارد، احتمال انتقال عفونت با IVIG در حالی که در مورد کورتیکواستروئید احتمال انتقال عفونت وجود ندارد، این مطالعه انجام شد تا در صورت عدم وجود اختلاف از نظر اثرات درمانی بین این دو دارو، در درمان بیماران از کورتیکواستروئید استفاده به عمل آید. هر چند مطالعات گوناگونی در کشورهای مختلف انجام شده است^{۱۱، ۱۰، ۶} ولی در کشور ما در مورد کودکان این مطالعه صورت نگرفته، بنابراین این مطالعه در مرکز طبی اطفال صورت گرفت.

روش بررسی

مطالعه به صورت گذشته‌نگر از فروردین سال ۱۳۷۳ تا اسفند ماه سال ۱۳۸۳ در مرکز طبی کودکان تهران انجام شده است. تعداد ۲۰۲ بیمار که با تشخیص نهایی ITP تحت درمان با پردنیزولون و یا IVIG قرار گرفته بودند، مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند. از این تعداد ۲۷ نفر به دلیل عدم پی‌گیری مناسب در هنگام بررسی مقایسه اثر درمانی IVIG و پردنیزولون از مطالعه حذف شدند ولی در آنالیزهای آماری جهت بررسی سایر متغیرها مانند سن، جنس و غیره، همه ۲۰۲ بیمار بررسی و در آنالیز آماری شرکت داده شدند. در مطالعه ما افزایش حداقل $3/mm^3$ / ۲۰۰۰۰ در تعداد پلاکت‌ها به عنوان جواب به درمان در نظر گرفته شد. جهت بیماران در طی ۴۸-۲۴ ساعت بعد از شروع درمان و ۱۰-۵ روز بعد از شروع درمان شمارش پلاکتی انجام شده بود. داده‌های مربوط به بیماران جمع‌آوری و متغیرهایی مانند سن بروز بیماری، فصل، جنس، سابقه عفونت تنفسی طی یک ماه قبل از بیماری، سابقه دریافت واکسن طی یک ماه قبل از بیماری، سابقه

جدول ۱: میزان پاسخ به درمان بیماران ITP به IVIG و پردنیزولون

نوع درمان	بیماران تحت درمان	پاسخ به درمان طی ۴۸ ساعت	پاسخ به درمان بعد از چهار روز	کل موارد جواب به درمان
IVIG	۱۰۰ نفر	۵۹ نفر	۳۱ نفر	۹۰ نفر
پردنیزولون	۷۵	۱۲	۵۰	۶۲

جدول ۲: سن بروز ITP

سن	کمتر از ۲ سال	۲-۸ سال	بیشتر از ۸ سال
تعداد بیماران	۸۸	۹۴	۲۰
درصد بیماران	۴۳/۵	۴۶/۵	۱۰

جدول ۳: شمارش پلاکت بیماران در زمان بستری

تعداد پلاکت	$< 20000/mm^3$	$20000-50000/mm^3$	$50000-100000/mm^3$
تعداد بیماران	۱۵۸	۳۵	۹
درصد	۷۸/۲	۱۷/۳	۴/۴۵

بحث

۵۰ درصد بیماران و در مطالعه‌ای که در ویتنام انجام شده است، ۷۳ درصد آسپیراسیون مغز استخوان شده بودند.^{۳۸} این اختلاف می‌تواند با دلایل زیر توجیه شود: تجربه پزشکان که بیماران را معاینه می‌کنند، نکاتی که در معاینه بالینی بیماران مراجعه‌کننده و یا آزمایشات آنها دیده شده است در مطالعات می‌تواند متفاوت باشد و بر اساس آنها اقدامات تشخیصی صورت گیرد. در مطالعه ما، شایع‌ترین فصل بروز بیماری، تابستان و بهار بود و درحالی‌که در اکثر مطالعات فصول زمستان و بهار شایع بوده‌اند.^{۳۹،۴۰} شاید یکی از دلایل آن این باشد که کشور ما، فصل تابستان فصل تعطیلی می‌باشد و والدین بیشتر از فصول دیگر کودکانشان را جهت معاینات پزشکی می‌برند. در مطالعه ما ۱۱ نفر (۵/۵٪) از کودکان سابقه دریافت واکسن طی یک ماه قبل از بروز عفونت داشتند در مطالعات مختلف، مانند مطالعه‌ای که در لبنان انجام شد^{۱۴} و یا در مطالعه Sandoval حدود یک سوم بیماران سابقه دریافت واکسن طی حدود یک ماه قبل از بروز بیماری داشتند.^{۱۴} توصیه می‌شود مطالعات گسترده‌تری در مورد رابطه بین واکسن و بروز ITP انجام شود. در مطالعه ما هم مشابه مطالعات دیگر^{۱۵،۱۶،۱۷} شایع‌ترین سن بروز ITP سن ۸-۲ سالگی بوده است که ۹۴ نفر (۴۶/۵٪) از بیماران را شامل شد.

با توجه به دلایل زیر توصیه می‌شود در درمان بیماران مبتلا به ITP حاد از پردنیزولون استفاده شود: ۱- نتایج مطالعه نشان داده است که از نظر آماری، اختلاف معنی‌داری بین پاسخ درمانی بیماران به IVIG و کورتیکواستروئید، وجود نداشته است. ۲- ارزان بودن کورتیکو-استروئید نسبت به IVIG. ۳- در دسترس بودن کورتیکواستروئید نسبت به IVIG. ۴- کورتیکواستروئید به صورت خوراکی مصرف می‌شود ولی IVIG باید وریدی تزریق شود و نیاز به بستری شدن بیمار در بیمارستان دارد. احتمال انتقال عفونت با IVIG وجود دارد ولی در مورد کورتیکواستروئید احتمال انتقال عفونت وجود ندارد. با توجه به این که IVIG در مدت زمان کمتری نسبت به کورتیکواستروئید باعث بالا بردن پلاکت خواهد شد، بهتر است در مواردی که نیاز است تعداد پلاکت‌ها در مدت زمان کمتری بالا برده شود به جای پردنیزولون از IVIG استفاده شود. در مطالعه ما ۷۸ درصد بیماران در زمان پذیرش، پلاکت کمتر از $20000/mm^3$ داشته‌اند که مشابه سایر مطالعات بوده است.^{۱۲،۱۳} در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم، ۵۳٪ بیماران آسپیراسیون مغز استخوان شده‌اند. در مطالعه Khune

References

- Karayalcin G. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press 2005; p. 250-63.
- Corrigan J. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In: Behrman R. Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia: Saunders: 1992; p. 1272-87.
- Kühne T. Investigation and management of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: problems and proposed solutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 24-7.
- Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 540-4.
- Levine SP. Thrombocytopenia caused by Immunologic platelet destruction. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, Inc; 1999.
- Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: current concepts. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 325-36.
- Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005; 94: 178-84.
- Kühne T, Berchtold W, Tran VB, Tran VB, Imbach P. Ethnicity and environment may affect the phenotype of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Res* 2000; 48: 374-9.
- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-95.
- Sandoval C, Visintainer P, Ozkaynak MF, Tugal O, Jayabose S. Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 109-12.
- Unuvar A, Devcioglu O, Anak S, Saribeyoglu E, Citak A, Karakas A. A Single Dose (0.8 g/Kg. /p) of Intravenous Immune- Globulin in Children Acute Immune Thrombocytopenic Purpura. Istanbul Medical Faculty-Turkey Journal of Thrombosis and Haemostasis. Abstracts from XIX International ISTH Congress. Abstract number P07492. 2003.
- Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 253-67.
- Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M, Kolmannskog S, Nystad T, Stensvold K, et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 551-8.
- Moussalem M, Yassine N. Immune thrombocytopenic purpura in childhood: a Lebanese perspective. *Mol Immunol* 2003; 39: 1105-7.
- Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147: 521-7.

Treatment of ITP, prednisolone versus IVIG: a 12 month study in Children's Medical Center

Ramyar A.¹
Kalantari N.^{2*}

1- Department of Hematology

2- Department of Pediatric

Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Background: The most common cause for acute onset of thrombocytopenia in an otherwise well child is (autoimmune) idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). The incidence of ITP appears to be greater in children than in adult. The incidence of ITP in children is estimated to be approximately 46 new cases per million population per year. Prednisolone, typically given as a single dose of 1-4 mg/kg/day, is indicated for all patients with symptomatic thrombocytopenic purpura and probably for all patients with platelet counts below 30000-50000/ μ L who may be at increased risk for hemorrhagic complication. An alternative to corticosteroid therapy for ITP is IVIG, but is much more expensive, has significant side effects, and is not significantly superior to steroid therapy to justify the expense and side effects of its use. In acute ITP, 80% of patients respond initially, with more rapid increase in platelet counts compared to steroid treatment. To the best of our knowledge, this is the first study in Iran comparing the efficacy of prednisolone and IVIG in the treatment of ITP.

Methods: In this retrospective study, 202 ITP patients were treated with either prednisolone or IVIG between 1995 and 2005 at the Childrens' Medical Center, Tehran, Iran. We compared the efficacy of prednisolone and IVIG in increasing the platelet counts of ITP patients. In addition, we collected the following patient data: seasonal incidence, age distribution, gender, parental consanguinity, and platelet count on admission.

Results: There were no meaningful differences between IVIG and prednisolone in the treatment of ITP (z test with $p < 0.05$). ITP was more common in males, with the highest incidence in the age range of 2-8 years old.

Conclusion: Because there was no statistical difference between the outcome of the IVIG and prednisolone treatments, we recommend that prednisolone be the drug of choice to treat ITP.

Keywords: IVIG, ITP, prednisolon.

* Corresponding author: Children's
Medical Center, Dr Gharib St., Tehran,
IRAN
Tel: +98-21-88690472
email: Drm_kalantari@yahoo.com