

گزارش یک مورد مننژیت آسپتیک به دنبال تزریق گاماگلوبولین داخل وریدی در بیمار مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک (ITP)

دکتر احمد تمدنی^{۱*}، دکتر سیدعباس فاطمی^۲، سیدمحمد میری^۳

۱- استادیار گروه هماتولوژی - انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- دستیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- دانشجوی پزشکی

سابقه و هدف: پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک در بچه‌ها از اختلالات شایع خونریزی دهنده محسوب می‌گردد که ۲-۱ هفته پس از ابتلا به عفونت‌های ویروسی، با پتشی، خونریزیهای مخاطی و خونریزیهای بافتی بروز می‌کند. علت آن ایجاد آنتی‌بادی IgM یا IgG ضدپلاکت است و یکی از روشهای درمان آن تزریق گاماگلوبولین داخل وریدی است. **معرفی بیمار:** بیمار مورد مطالعه دختری ۱۱ ساله است که با بروز لکه‌های کیودرنگ بر روی پای خود و انتشار آنها به سایر نقاط از جمله ران به بیمارستان کودکان امیرکلا مراجعه کرد. بیمار با سابقه خونریزی و درد مفاصل در دو نوبت با پلاکتهای ۱۱۰۰۰ و ۷۲۰۰۰ با تشخیص ITP ابتدا تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفت که مدتی پس از قطع درمان با عود مجدد مراجعه کرد که این بار با IVIG تحت درمان قرار گرفت، پس از ۲ روز بعثت سردرد، استفراغ و سفتی گردن با شک به مننژیت LP انجام و مننژیت آسپتیک تأیید شد که درمان آنتی‌بیوتیکی شروع شد.

نتیجه گیری: گاماگلوبولین داخل وریدی که در درمان بیماریهای مختلفی همچون نقص ایمنی اولیه، عفونت در نوزادان LBW، مبتلایان به CLL، ITP استفاده می‌شود، عوارض مختلفی دارد که مننژیت آسپتیک نیز به عنوان یکی از عوارض این داروی پراستفاده در مبتلایان به ITP ذکر گردیده است.

واژه‌های کلیدی: پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک، گاماگلوبولین داخل وریدی، مننژیت آسپتیک.

مقدمه

می‌دهد. بندرت ITP^۱ می‌تواند تظاهر اولیه یک اختلال اتوایمون مانند SLE^۲ باشد. تظاهر بالینی ITP در کودکان خردسال حدوداً ۴-۱ هفته پس از ابتلا به بیماری ویروسی و بطور ناگهانی با پتشی، پورپورا و یا اپیتاکسی بروز می‌کند.

1- Immune Thrombocytopenic Purpura

2- Systemic Lupus Erythematosus

پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک یا (ITP) از اختلالات خونریزی دهنده شایع کودکان است که با تظاهر پتشی، خونریزیهای مخاطی و گاهیگاهی با خونریزیهای داخل بافتی، بدنبال عفونت‌های ویروسی حاد دیده می‌شود. ITP در اغلب موارد ناشی از آنتی‌بادی ضدپلاکت IgM یا IgG می‌باشد که تخریب پلاکتها را در طحال افزایش

معمولاً هیچگونه آدنوپاتی یا اسپلنومگالی واضحی وجود ندارد. خونریزی ممکن است در دیگر ارگانها نیز اتفاق بیافتد بطوریکه در یک درصد موارد سبب ایجاد خونریزی مغزی می شود. در یافته های آزمایشگاهی ترومبوسیتوپنی شدید وجود دارد در حالی که WBC, RBC در حد طبیعی می باشند. تستهای زمان سیلان و انقباض لخته نیز نتایج غیر طبیعی دارند. (۳-۱) تشخیص ITP معمولاً آسان بوده و نیاز به آزمایش مغز استخوان ندارد و بر اساس رد سایر علل ترومبوسیتوپنی است. در این بیماری مگاکاریوسیت های مغز استخوان افزایش یافته ولی عناصر اریتروئید و میلوئید در حد طبیعی هستند. تشخیصهای افتراقی آن لوسمی، آنمی آپلاستیک، لوپوس، ایدز و مگاکاریوسیتیک ترومبوسیتوپنی می باشند (۴).

اگر برای مبتلایان به ITP درمانی صورت نگیرد، یک پیش آگهی عالی دارد. در عرض ۳ ماه، ۷۵٪ بیماران بهبودی کامل پیدا می کنند و بعد از فاز حاد اولیه، تظاهرات خودبخود تمایل به فروکش کردن پیدا می کنند. در مواقعی که خونریزی بالینی یا کاهش شدید پلاکتها (کمتر از ۲۰۰۰۰) وجود دارد، روش درمانی شامل: پردنیزولون ۲-۴ mg/kg/day به مدت ۲ تا ۴ هفته یا IVIG gr/kg/day (Intravenous Immunoglobulin) به مدت ۱ تا ۲ روز یا Anti-D (روگام) ۵۰ mcg/Kg در هربار در افراد Rh⁺ می باشد (۳-۱).

تمام این روشها، سرعت تخریب پلاکتهای حساس شده را کم می کنند ولی تأثیری بر ساخت آنتی بادی ندارند. درمان ترجیحی نیز IVIG می باشد. بدنبال تزریق گاماگلوبولین داخل وریدی تعداد پلاکتها بطور ثابت بالا می آید (۵).

معرفی بیمار

بیمار دختری ۱۱ ساله است که بعلمت کبودی اندامها به بیمارستان کودکان امیرکلا مراجعه کرده است. وی حدوداً ۴ هفته قبل از بستری شدن متوجه بروز لکه های کبودرنگ

بر روی پای راست می شود که ابتدا از مچ پا شروع شده و تا زانو ادامه می یابد و بتدریج این ضایعات به دستها و رانها انتشار پیدا می کند. ضایعات پوستی به شکل پورپورا نیز در نواحی شکم و صورت وجود داشته است. بیمار از حدوداً یک هفته قبل دچار درد زانوی پای راست شده که بدون قرمزی، تورم و گرمی بوده است. وی در این مدت سابقه دوبار خونریزی از بینی را ذکر می کند که یکبار نیز بدنبال مسواک زدن دچار خونریزی از لثه می گردد.

آزمایش CBC که در دو نوبت از بیمار بعمل آمد، پلاکت بیمار به ترتیب، ۱۱۰۰۰ و ۷۲۰۰۰ گزارش شد که با تشخیص ITP با قرص پردنیزولون تحت درمان قرار گرفت. پس از درمان ضایعات جلدی به تدریج برطرف گردید و متعاقب آن قرص پردنیزولون قطع شد که پس از قطع دارو مجدداً دچار ضایعات کبودرنگ بر روی اندامها و تنه شد که با تشخیص احتمالی ITP بستری گردید.

بیمار فرزند سوم خانواده و حاصل زایمان طبیعی می باشد. در خانواده بیمار چهار فرزند دختر وجود دارد که سابقه ای از بیماری خاصی در خانواده وی مطرح نمی گردد. واکسیناسیون وی کامل می باشد و در فصل گرما، گاهی دچار خونریزی از بینی می گردد. بیمار سابقه یکبار بستری در بیمارستان بعلمت آبسه زیربانی ذکر کرد، همچنین اخیراً سرماخوردگی خفیفی داشته است. پدر بیمار نیز در سالهای قبل دچار خونریزی از بینی شده بود. در بدو مراجعه به این مرکز کاملاً هوشیار و آرام بوده و هیچگونه مشکل نورولوژیک نداشت و فقط ضایعات اکیموز و پتشی بر روی اندامها و تنه مشهود بود.

در معاینه فیزیکی تعداد تنفس ۲۵ بار در دقیقه و تعداد نبض ۹۰ بار در دقیقه بوده و لنفادنوپاتی و خونریزی در ملتحمه نداشت. تیغه میانی بینی اریتماتو بود و لخته خون در سوراخ سمت راست بینی مشهود بود. مخاط دهان و لثه طبیعی بوده، ضایعات متعدد و منتشر پتشی و پورپورا بر روی قفسه سینه و شکم مشاهده گردید. اندازه کبد و طحال نرمال بود و هیچ توده ای در شکم لمس نشد. بر

ایمنی اولیه، سندرم نقص ایمنی اطفال (AIDS)، عفونت در نوزادان LBW³، بیماران کاندید تعویض مغز استخوان، مبتلایان به CLL⁴، ITP، سندرم کاوازاکی و... اثر دارد. این اثرات در موارد زیر اعمال می‌گردد (۷).

(۱) درمان جایگزینی برای نقص‌های ایمنی اولیه و ثانویه

(۲) ایمنی درمانی‌های نامعلوم

(۳) پیشگیری و درمان بیماریهای عفونی

(۴) درمان بیماریهای ایمنی و یا التهابی ویژه

از سوی دیگر مننژیت آسپتیک نیز به عنوان عوارض داروهای بیشماری از جمله: داروهای ضدالتهابی (ایسبروفن، ناپروکسن)، عوامل ضد میکروبی (سولفونامیدها)، داروهای شیمی درمانی (سیتوزین آرابینوسید و متوتروکسات)، محرک‌های شیمیایی و IVIg ذکر گردیده است (۸).

مکانیسم دقیق ایجاد مننژیت آسپتیک هنوز مشخص نیست، اما فرضیه‌های: واکنش‌های ازدیاد حساسیت، محصولات ویژه، اثرات سیتوتوکسین‌ها، حساسیت‌های مغزی - عروقی و تحریکات مستقیم سیستم مغزی وجود دارد. امروزه IVIg بطور وسیعی در درمان کودکان مبتلا به ITP استفاده می‌شود و مننژیت وابسته به IVIg به صورت یک مسئله غامض درآمده است، زیرا بسیاری از بیمارانی که با IVIg درمان می‌شوند، دارای بیماری زمینه‌ای هستند که آنها را مستعد درگیری و ابتلا به مشکلات عصبی مانند مننژیت (در بیماران با نقص ایمنی) و خونریزیهای مغزی (در بیماران با ITP) می‌کند (۹).

عوارض IVIg شامل تظاهرات عمومی مثل تب یا هیپوترمی، سردرد، واکنش‌های ازدیاد حساسیت و عوارض نورولوژیک تأخیری می‌باشد. عوارض نورولوژیک تقریباً در ۳۴٪ بچه‌هایی که IVIg دریافت می‌کنند، رخ میدهد و

روی قسمت داخلی زانو پای راست و ران چپ ضایعات اکیموز و پتشی و پورپورا بطور پراکنده مشهود بود.

طبق آزمایشات انجام شده تعداد پلاکت ۳۰۰۰ عدد گزارش شد که بررسیهای لازم جهت تشخیص افتراقی ترومبوسیتوپنی، شامل بررسی ایمونوگلوبولین، کمپلمان ANA^۱، تستهای عملکرد کلیوی و کبدی، PTT، PT و لام خون محیطی انجام شد و در نهایت بیمار با تشخیص ITP تحت درمان با IVIg با دوز ۴۰۰ mg/kg/day بمدت ۵ روز قرار گرفت. صبح روز سوم درمان، بیمار دچار سردرد شدید در ناحیه فروتال و استفراغهای مکرر شد و در معاینه بعمل آمده سفتی گردن و کرنینگ، برودت نسکی مثبت داشت و CT-Scan مغز نیز طبیعی گزارش گردید. در معاینه چشم با افتالموسکوپ ادم پایی مشاهده نشد. با توجه به سردرد و استفراغ و معاینات فیزیکی انجام شده با شک به مننژیت، LP انجام شد. در مایع مغزی - نخاعی ۱۴۳۰ عدد گلبول سفید با ۹۰ درصد PMN^۲ مشاهده گردید. بنابراین با تشخیص احتمالی مننژیت باکتریال درمان آنتی بیوتیکی شروع شد. در مراجعات بعدی با توجه به اینکه کشت CSF منفی بود، بیمار در حین درمان با IVIg دچار علائم فوق شده بود، که تشخیص مننژیت آسپتیک بدنبال تزریق IVIg مطرح و آنتی بیوتیک‌ها چهار روز بعد قطع شد. پس از یک هفته، LP مجدد بعمل آمد که CSF طبیعی گزارش گردید. بنابراین تشخیص مننژیت آسپتیک بدنبال تزریق IVIg برای درمان ITP تأیید گردید. در نهایت هنگام ترخیص حال عمومی بیمار خوب بوده، شمارش پلاکت نیز طبیعی گزارش شد.

بحث

استفاده از IVIg و ترکیبات مختلف ایمونوگلوبولین‌ها به تازگی گسترش زیادی یافته است به گونه‌ای که طی یک برآورد، در طی ۱۰ سال به طور متوسط سالیانه حدود ۱۰ تن IVIg تولید و مصرف گردیده است (۶). IVIg بر روی طیف وسیعی از بیماریها اثر دارد. این دارو بر روی نقص

1- Antinuclear Antibody

2- Polymorphonuclear

3- Low Birth Weight

4- Chronic Lymphoblastic Leukemia

معمولاً بطور گذرا از سردرد و استفراغ تا مننژیت آسپتیک متغیر است. این عوارض به ۴ مرحله تقسیم می شوند:

۱- سردرد

۲- سردرد + استفراغ

۳- سردرد + استفراغ + تب

۴- سردرد + استفراغ + تب + علایم مننژیت

بنابراین به محض اینکه شک به مننژیت پیدا شد، باید ارزیابی سریعی بر روی بیمار صورت پذیرد. بعضی از بیماران در همان مراحل نخست یافته هایی را دال بر وجود مننژیت تأیید می کنند (۱۳-۱۰). در یک مطالعه بر روی عوارض جانبی dVig، ۳۶ بیمار مبتلا به مننژیت آسپتیک متعاقب تزریق IVig در انگلستان گزارش گردیدند. از بین آنها ۱۲ کودک مبتلا دیده شد که ۹ نفر آنها مبتلا به ITP و سه نفر دیگر به ترتیب دچار بیماری کاوازاکی، نوتروپنی اتوایمیون و پلی رادیکوپاتی التهابی بودند. در بیشتر مبتلایان، نشانه ها و علایم در عرض ۴۸ ساعت بعد از تزریق IVig ایجاد گردیدند (۱۴). در بیمار ما عوارض سه روز پس از تزریق ظاهر گردیدند.

نشانه ها و علایم بالینی بین مبتلایان به مننژیت باکتریال و ویروسی تفاوتی نداشت و شامل سردرد، تب، استفراغ سفتی گردن و فوتوفوبیا بود. بعلاوه یافته های CSF مشابه گزارش بیمارانی بود که مبتلا به مننژیت آسپتیک حاد بودند. و این عوارض در بیماران مورد مطالعه در سایر مناطق مشاهده گردید. تمامی مشاهدات بالینی بعد از تزریق از حدود چند ساعت تا چند روز بعد اتفاق افتادند و عوارض درازمدت و مرگ گزارش نشد و بدین ترتیب متعاقب تزریق dVig، نیاز به آزمایشات کامل CSF جهت کنترل عوارض تزریق، کاملاً لازم و ضروری به نظر می رسید (۱۵).

در آمریکا و انگلستان، گزارشاتی دال بر ایجاد مننژیت آسپتیک بدنال استفاده از IVig را تأیید نمودند (۱۶ و ۱۷). مطالعه پروفیسور Ruggeri و همکاران وی بر روی ۸۳ بیمار مبتلا به ITP، نیز عوارض جانبی تزریق دوزهای

بالای IVig را در بیماران مشخص گردانید که از آنجمله می توان به عوارض پوستی، کلیوی، سردرد، تب و لرز در ۳۴ نفر از بیماران اشاره نمود (۱۳).

در بیمار مورد مطالعه ما نیز سه روز پس از تزریق IVig بعلت سردرد، استفراغ و سفتی گردن با شک بالینی به مننژیت LP انجام شده و با تشخیص احتمالی مننژیت باکتریال، درمان آنتی بیوتیکی شروع شد. تازه ترین تحقیقات و بررسیها در این زمینه نتایج امیدوارکننده و جالبی را دربردارد. در سال ۱۹۹۹ در بخش کودکان بیمارستان میشیگان آمریکا، گروهی از محققان بر روی تأثیر و کارایی مناسب تزریق دوز پایین مطالعه ای را بر روی ۲۴ کودک مبتلا به ITP انجام دادند. در این روش که از دوزهای IVig mg/kg/day ۴۰۰ و ۲۵۰ در دو روز استفاده می شود، Low dose IVig به سرعت و دقیقاً مشابه تزریق دوزهای بالای dVig، عوارض ترومبوسیتوپنی را در بیماران از بین می برد و این در حالی صورت می گیرد که سلامت و تأثیر استفاده از دوز پائین IVig با کاهش عوارض جانبی این دارو کاملاً واضح و آشکار می گردد (۱۵ و ۱۸). پس از استفاده از دوزهای پائین IVig تا حدودی می توان از بروز عوارض جانبی آن جلوگیری کرد.

مطالعه ای در سال ۱۹۹۸ با آنالیز و مقایسه دو درمان رایج در بیماران مبتلا به ITP، مشخص گردانید که استفاده از anti-D therapy در مقایسه با تزریق IVig خطرات و عوارض کمتری دربرداشته و از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به صرفه می باشد (۱۹).

در نهایت در سال ۲۰۰۰ متخصصین دپارتمان اطفال بیمارستان نیویورک خاطرنشان کردند که به منظور پیشگیری از ایجاد عوارض نورولوژیک تزریق IVig در بیماران ITP، می توان از کورتیکواستروئید برای پیشگیری استفاده نمود. این مطالعه بر روی ۱۱۲ کودک در دو گروه کنترل و بیمار صورت پذیرفت. در گروه اول که فقط با IVig درمان شده بودند، ۳/۳۰٪ بیماران دچار علایم نورولوژیک شدند و در گروه دوم که IVig به همراه حدود

۲mg/kg/day پردنیزولون (پس از ۳ روز از تزریق IVIg) داده شده بود فقط ۸/۷٪ از بیماران دچار علائم نورولوژیک شده بودند (۲۰). بنابراین پروفیلاکسی با پردنیزولون با کاهش قابل ملاحظه‌ای در ریسک عوارض نورولوژیک IVIg همراه می‌باشد (۱۷).

فرضیه‌ای که مطرح شده است این است که مننژیت آسپتیک ناشی از IVIg یک واکنش التهابی بوسیله آزاد شدن سیتوکاین در عروق مننژ بوسیله واکنش‌های آنتی‌بادی - آنتی ژن می‌باشد و هدف استفاده از پروفیلاکسی استروئید، کاهش عوارض نورولوژیک آن می‌باشد (۲۱).

References

1. Mobiniv N, Sereloa A, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin in the therapy of autoimmune and systemic inflammatory disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 14: 119-28.
2. Du hem C, Dicato MA, Reis F. Side effects of intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 79-83.
3. Short AF, Kester KE. Meningitis and hepatitis complicating intravenous immunoglobulin therapy *Ann. Pharmacol* 1996; 30: 1115-16.
4. Preminger shapiro R, Nussinovitch M. Aseptic meningitis: a frequent side effect of intravenous immunoglobulin. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 866-7.
5. Pallares DE, Marshall GS. Acute aseptic meningitis associated with administration of intravenous immunoglobulin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 279.
6. Kressebuch H, Schaad UB, Hirt A, Bianchetti MG. Cerebrospinal fluid inflammation induced by intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis*. 1992; 11: 894-5.
7. Ozsoylu S. Aseptic meningitis and intravenous gammaglobulin treatment. *Am J Dischild* 1993; 147:129-30.
8. Van Deale MC, Wijn Daele L, Hunnink K. Intravenous immuno globulin and acute aseptic meningitis. *Nengly Med* 1990; 323: 614-5.
9. Roo SP, Teitelbaum G, Miller ST. Intravenous immunoglobulin and aseptic meningitis. *Am J Dischild* 1992; 146: 539-40.
10. Davin NH. Consensus conference. Intravenous immunoglobulin prevention: treatment of disease. *JAMA* 1990; 264: 3189-93.
11. Fischer GW. Therapeutic uses of intravenous gammaglobulin for pediatric infections. *Pediatr clin North Ann* 1988; 35: 517-24.
12. Watson JDG, Gibson J, Joshua DE, Kronenberg H. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54: 275-6.
13. Ruggeri M, et al. Adverse reactions after high- dose IVIg. *Hematologica* 1998; 78(6): 35-40.
14. De Vlieghe IC, Peetermans WE, Vermeylen J. Aseptic granulocytic meningitis following treatment with

- intravenous immunoglobulin. Clin Infect Dis 1994; 18: 1018-10.
15. Kato E, Shindo SE, Hashimoto N, et al. Administration of immunoglobulin associated with aseptic meningitis. JAMA 1988; 259: 3260-71.
 16. Nydegger UE. Safety and side effect of IV immunoglobulin therapy. Clin Exp Hematol 1996; 14: 53-6.
 17. Vera Ramirez M, Charlet M, Parry GH. Recurrent aseptic meningitis complicating intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradichlo neuropathy. Neurology 1992; 42: 1636-7.
 21. Marinal JS. Drug and chemical-Induced aseptic meningitis: a review of the literature. Ann Pharmacol 1992; 26: 813-20.
 18. Talan DA, Zibulewsky J. Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis. Ann Emerg Med 1993; 22: 1733-7.
 20. Juyabose S, Mahmoud M, Ozkaynak FA, Giamelli A, et al. Corticosteroid prophylaxis for neurologic complications of IVIg in child hood ITP. J Pedi Hetmat Oncol 2000; 21(6): 51-7.
 19. Simpson Km, Kron J. ITP treatment pattern and analysis of cost associated with IVIg and anti D therapy. Semi Hemat 1998; 6(36): 58-64.