● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال سوم ، شمارهٔ ۲ (پی‌درپی ۱۰) ، صفحه ۶۱ الی ۶۶ ، بهار ۱۳۸۰

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

دکتر احمد تمدنی [1*]، دکتر سیدعباس فاطمی [2]، سیدمحمد میری [3]
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 ۳-۱ 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 مطالعهٔ دختری ۱۱ ساله است که با بروز لکه‌های کبودرنگ 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 بعلت سردرد، استفراغ و سفتی گردن با شک به منتژیت LP انجام و منتژیت آسپتیک تائید 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 ITP,CLL استفاده می‌شود، عوارض مختلفی دارد که منتژیت 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، منتژیت آسپتیک.*

## مقدمه

پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک یا (ITP) از اختلالات خونریزی‌دهنده شایع کودکان است که با تظاهر پتشی، خونریزیهای مخاطی و گاهگاهی 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 می‌دهد. بندرت ITP[1] می‌تواند تظاهر اولیه یک اختلال اتوایمیون مانند SLE[2] 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 Erythematosis

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.2.11.2 ]

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 می‌شود. در یافته‌های آزمایشگاهی ترومبوسیتوپنی شدید وجود دارد در حالی که WBC,RBC در حد طبیعی می‌باشند. 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 مگاکاریوسیتهای مغز استخوان افزایش یافته ولی عناصر اریتروئید و میلوئید در حد طبیعی هستند. تشخیصهای افتراقی آن لوسمی، آنمی آپلاستیک، لوپوس، ایدز و مگاکاریوسیتیک ترومبوسیتوپنی می‌باشند(۴).

اگر برای مبتلایان به ITP درمانی صورت نگیرد، یک پیش‌آگهی عالی دارد. در عرض ۳ ماه، ۷۵٪ بیماران بهبودی کامل پیدا می‌کنند و بعد از فاز حاد اولیه، تظاهرات خودبخود تمایل به فروکش کردن پیدا می‌کنند.

در مواقعیکه خونریزی بالینی یا کاهش شدید پلاکتها (کمتر از ۲۰۰۰۰) وجود دارد، روش درمانی شامل: پردنیزولون ۲-۴mg/kg/day بمدت ۲ تا ۴ هفته یا IVIG gr/kg/day ،(Intravenous Immunogobulin) بمدت ۱ تا ۲ روز یا Anti-D (روگام) micg/Kg ۵۰ در هربار در افراد $Rh^+$ می‌باشد (۳-۱).

تمام این روشها، سرعت تخریب پلاکتهای حساس شده را کم می‌کنند ولی تأثیری بر ساخت آنتی‌بادی ندارند. درمان ترجیحی نیز IVIG می‌باشد. بدنبال تزریق گاماگلوبولین داخل وریدی تعداد پلاکتها بطور ثابت بالا می‌آید (۵).

## معرفی بیمار

بیمار دختری ۱۱ ساله است که بعلت کبودی اندامها به بیمارستان کودکان امیرکلا مراجعه کرده است. وی حدوداً ۴ هفته قبل از بستری شدن متوجه بروز لکه‌های کبودرنگ بر روی پای راست می‌شود که ابتدا از مچ پا شروع شده و تا زانو ادامه می‌یابد و بتدریج این ضایعات به دستها و رانها انتشار پیدا می‌کند. 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 می‌کند که یکبار نیز بدنبال مسواک زدن دچار خونریزی از لثه می‌گردد.

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 می‌باشد. در خانواده بیمار چهار فرزند دختر وجود دارد که سابقه‌ای از بیماری خاصی در خانواده وی مطرح نمی‌گردد. واکسیناسیون وی کامل می‌باشد و در فصل گرما، گاهی دچار خونریزی از بینی می‌گردد. بیمار سابقه یکبار بستری در بیمارستان بعلت آبسه زیرزبانی 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 توده‌ای در شکم لمس نشد. بر

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.2.11.2 ]

روی قسمت داخلی زانوی 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[1]، 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 ۴۰۰mg/kg/day بمدت ۵ روز قرار گرفت. صبح روز سوم درمان، بیمار دچار سردرد شدید در ناحیه فرونتال و استفراغهای مکرر شد و در معاینه بعمل آمده سفتی گردن و کرنیگ، برودزنسکی مثبت داشت و CT-Scan مغز نیز طبیعی گزارش گردید. در معاینه چشم با افتالموسکوپ ادم پاپی مشاهده نشد. با توجه به سردرد و استفراغ و معاینات فیزیکی انجام شده با شک به منتژیت، LP انجام شد. در مایع مغزی - نخاعی ۱۴۳۰ عدد گلبول سفید با ۹۰درصد PMN[2] مشاهده گردید. بنابراین با تشخیص احتمالی منتژیت باکتریال درمان آنتی‌بیوتیکی شروع شد. در مراجعات بعدی با توجه به اینکه کشت CSF منفی بود، بیمار در حین درمان با IVIg دچار علایم فوق شده بود، که تشخیص منتژیت آسپتیک بدنبال تزریق IVIg مطرح و آنتی‌بیوتیک‌ها چهار روز بعد قطع شد. پس از یک هفته، LP مجدد بعمل آمد که CSF طبیعی گزارش گردید. بنابراین تشخیص منتژیت آسپتیک بدنبال تزریق IVIg برای درمان ITP تائید 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 به‌گونه‌ای 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 ایمنی اولیه، سندرم نقص ایمنی اطفال (AIDS)، عفونت در نوزادان LBW[3]، بیماران کاندید تعویض مغز استخوان، مبتلایان به CLL[4]، ITP، سندروم 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 منتژیت آسپتیک نیز به عنوان عوارض داروهای بیشماری از جمله: داروهای ضدالتهابی (ایبوبروفن، ناپروکسن)، عوامل ضدمیکروبی (سولفونامیدها)، داروهای شیمی‌درمانی (سیتوزین آرابینوسید و متوتروکسات)، محرک‌های شیمیایی و IVIg ذکر گردیده است(۸).

مکانیسم دقیق ایجاد منتژیت 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 منتژیت 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 منتژیت (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

1- Antinuclear Antibody

2- Polymorphonuclear

3- Low Birth Weight

4- Chronic Lymphoblastic Leukemia

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.2.11.2 ]

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

۱ـ سردرد

۲ـ سردرد+ استفراغ

۳ـ سردرد+ استفراغ + تب

۴ـ 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 یافته‌هایی را دال بر وجود مننژیت تأیید می‌کنند (۱۳-۱۰). در یک مطالعه بر روی عوارض جانبی IVIg، 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 پلی‌رادیکولوپاتی التهابی بودند. در بیشتر مبتلایان، نشانه‌ها و علایم در عرض ۴۸ ساعت بعد از تزریق IVIg ایجاد گردیدند(۱۴). در بیمار ما عوارض سه روز پس از تزریق ظاهر گردیدند.

نشانه‌ها و علایم بالینی بین مبتلایان به مننژیت باکتریال و ویروسی تفاوتی نداشت و شامل سردرد، تب، استفراغ سفتی گردن و فوتوفوبیا بود. بعلاوه یافته‌های 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 بدین‌ترتیب متعاقب تزریق IVIg، نیاز به آزمایشات کامل CSF جهت کنترل عوارض تزریق، کاملاً لازم و ضروری به نظر می‌رسید (۱۵).

در آمریکا و انگلستان، گزارشاتی دال بر ایجاد مننژیت آسپتیک بدنبال استفاده از IVIg را تأیید نمودند (۱۷و۱۶).

مطالعه پروفسور 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 می‌توان 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 آنتی‌بیوتیکی شروع شد. تازه‌ترین تحقیقات و بررسیها در این زمینه نتایج امیدوارکننده و جالبی را دربردارد. در سال ۱۹۹۹ در بخش کودکان بیمارستان میشیگان آمریکا، گروهی از محققان برروی تأثیر و کارآیی مناسب تزریق دوز پایین مطالعه‌ای 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 می‌شود، Low dose IVIg به سرعت و دقیقاً مشابه تزریق دوزهای بالای IVIg، عوارض ترومبوسیتوپنی را در بیماران از بین می‌برد و این در حالی صورت می‌گیرد که سلامت و تأثیر استفاده از دوز پائین IVIg باکاهش عوارض جانبی این دارو کاملاً واضح و آشکار می‌گردد (۱۸و۱۵). پس از استفاده از دوزهای پائین IVIG تا حدودی می‌توان از بروز عوارض جانبی آن جلوگیری کرد.

مطالعه‌ای 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 می‌باشد (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، می‌توان 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، ۳۰/۳٪ بیماران دچار علایم نورولوژیک شدند و در گروه دوم که IVIg بهمراه حدود

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.2.11.2 ]

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

فرضیه‌ای که مطرح شده‌است این‌است‌که منتژیت آسپتیک ناشی از IVIg یک واکنش التهابی بوسیله آزاد شدن سیتوکائین در عروق منتژ 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 inflamatory 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. Pediat Infect Disea. 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, Hunninck 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 asssociated 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 Vlieghere IC, Peetermans WE, Vermylen J. Aseptic granulocytic meningitis following treatment with


[ DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.2.11.2 ]

intravenous immunoglobulin. Clin Infect Dis 1994; 18: 1018-10.

15. Kato E, Shindo SE, Hashmoto N, et al. Administration of immunglobulin 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. Corticosteroied 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.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۴-۳۲۴۲۱۵۱-۰۱۱۱.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.2.11.2 ]