

## بررسی پاسخ به درمان با امتازون با دوز بالا در کودکان مبتلا به ترومبوسیتوپنی اتوایمیون مزمن در بیمارستان کودکان مفید تهران و سیدالشهدا اصفهان

دکتر علیرضا معافی<sup>۱</sup>، دکتر محمد تقی ارزانیان

### چکیده مقاله

**مقدمه.** هرچند که تا کنون درمان قاطعی برای ترومبوسیتوپنی اتوایمیون مزمن شناخته نشده است ولی دگر امتازون با دوز بالا بعنوان یک روش احتمالاً موثر بصورت مکرر مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج گاه متضادی نیز ارائه شده است.

**روشها.** در این تحقیق به منظور ارزیابی این روش درمانی و همچنین فاکتورهای احتمالی مثبت و یا منفی برای میزان پاسخ به درمان، ۲۱ بیمار با پلاکت کمتر از ۳۰ هزار در طی شش دوره ۲۸ روزه، و در هر دوره ۴ تزریق متوالی دگر امتازون با دوز ۴۰ mg/m<sup>2</sup> موارد ارزیابی گرفتند. **نتیجه.** ۲۷/۵ درصد بیماران پس از گذشت سه ماه از آخرین دوره تزریق دارو، پلاکت بالای ۱۵۰ هزار داشتند (۴۶ درصد بالای ۵۰ هزار). هیچ یک از بیماران مبتلا به ITP مزمن در سنین شیر خوارگی پاسخ مناسبی به درمان ندادند. پاسخ درمانی در گروه دختران به طور قابل توجهی بهتر از پسران بود (۴۳٪ در مقابل ۱۸٪ پلاکت بالای ۱۵۰ هزار). همچنین در کسانی که قبلاً طحال برداری شده بودند و یا کسانی که سابقه پاسخ به کورتون را در گذشته داشتند و یا بیش از سه سال از شروع بیماری آنها می گذشت پاسخ درمانی مناسب تر بود.

**بحث.** با توجه به عدم بروز عارضه قابل توجه در بیماران در طی شش دوره درمان، و عدم وجود علائم خونریزی خود بخودی در بیماران در طی شش دوره درمان (بجز شیرخواران) و عدم وجود روش درمان کننده موثر دیگر برای این بیماران، این روش درمان برای کلیه بیماران مبتلا به ITP مزمن (به غیر از شیرخواران) توصیه می شود، و انتظار می رود که گروهی از بیماران پس از اتمام دوره درمانی بتوانند با پلاکت طبیعی به زندگی خود ادامه دهند.

● واژه های کلیدی: ترومبوسیتوپنی اتوایمیون مزمن، دگر امتازون

### مقدمه

در صورتی که طول مدت بیماری ITP از ۶ ماه بیشتر شود، بیماری مزمن تلقی شده و برای متخصصین هماتولوژی یکی از مشکلات درمانی به حساب می آید.

درمانهای موجود برای این بیماری (مانند پردنیزولون و IVIG و...) به غیر از طحال برداری نه تنها به صورت موقت میزان پلاکت را افزایش می دهند، بلکه این داروها اغلب عوارضی را دارا می باشد که مانع مصرف مداوم آنها می شود (۱-۳). از طرفی برداشتن طحال در اطفال اقدام درمانی چندان مناسبی نمی باشد زیرا علاوه بر آنکه شانس افزایش پایدار پلاکت

متعاقب این درمان صرفاً ۷۰-۶۰٪ می باشد، احتمال بروز سپتی سمی متعاقب طحال برداری (splenectomy) در سنین اطفال به قدری زیاد است که در بعضی کتب ریسک بروز سپتی سمی کشنده در این بیماران، باریسک بروز خونریزی مغزی در ITP مزمن برابر دانسته شده است (۴).

در سال ۱۹۹۴ اندرسون (Andersen) گزارشی از تاثیر دگر امتازون وریدی به صورت پالس تراپی (Pulse therapy) در اطفال مبتلا به ITP ارائه داد که نتایج آن بسیار شگفت انگیز بود (۵). و بدنبال آن در بررسیهای مشابه این روش مورد ارزیابی قرار گرفت که با نتایج متفاوت و حتی متناقضی همراه بود (۱۲-۶).

در این بررسی سعی شده نه تنها این روش موارد ارزیابی قرار گیرد بلکه فاکتورهای مختلفی که ممکن است در میزان پاسخ به درمان نقشی داشته باشد نیز مورد بررسی قرار گیرند.

### روشها

برای این منظور ۲۱ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید تهران و سیدالشهدای اصفهان در طی سالهای ۷۹-۷۴ که مبتلا به ITP مزمن بودند (حداقل ۶ ماه از تشخیص آنها گذشته بود) و میزان پلاکت آنها در طی ۶ ماه گذشته به طور مداوم زیر پنجاه هزار بود، انتخاب و وارد مرحله تحقیق شدند. بیماران شامل ۱۲ پسر و ۸ دختر بودند؛ ۶ نفر زیر ۵ سال، و ۶ نفر ۱۰-۵ سال و ۶ نفر بالای ۱۰ سال داشتند و ۴ بیمار نیز قبلاً طحال برداری شده بودند. قبل از شروع درمان ۲۰ بیمار پلاکت زیر ۳۰ هزار (و تنها ۱ بیمار پلاکت ۵۰-۳۰ هزار) داشتند. میزان پلاکت در طی ۶ ماه، قبل از شروع درمان، در ۱۸ بیمار به طور مداوم زیر ۳۰ هزار بود. ۱۵ بیمار در گذشته پاسخ خوبی (پلاکت بالای صد هزار) به کورتون داده بودند و شش بیمار نیز پاسخ متوسطی (پلاکت پنجاه تا صد هزار) داده بودند. ۲۰ بیمار در زمان مراجعه اکیموزهای متعدد روی بدن داشتند، و هشت بیمار سابقه خونریزی از بینی در هفته گذشته و دو بیمار نیز در طی شش ماه گذشته به دلیل خونریزی نیاز به بستری شدن داشتند. برای بیماران شش دوره ۲۸ روزه که در هر دوره دگر امتازون به میزان ۴۰ mg/m<sup>2</sup> وریدی در عرض ده تا پانزده دقیقه

۱- بخش خون و سرطان اطفال، بیمارستان سیدالشهدا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان

گاهی دارای اکیموزهای کوچک و خفیف بودند.

در گروه زیر ۵ سال در یک ماه پس از درمان، در ۵۰٪ موارد پلاکت زیر پنجاه هزار بود که در سه ماه پس از درمان به ۸۲/۳٪ رسید. و نکته مهم اینکه دو بیمار مبتلا به ITP مزمن در سن شیرخوارگی، به درمان پاسخ ندادند و حتی در فواصل مراحل درمانی دچار اکیموز و پتشی و پورپورای قابل توجهی می شدند.

در طی سه ماه پس از درمان در گروه دختران ۱۰-۵ سال، ۱۰۰٪ موارد پلاکت بالای صد و پنجاه هزار بود، ولی در پسران درصد پاسخ کمتر بودند، و فقط ۲۳٪ این بیماران پلاکت بالای پنجاه هزار داشتند. مجموعاً در سه ماه پس از درمان، ۶۰٪ از بیماران این گروه پلاکت بالای پنجاه هزار داشتند ( $P < 0.01$ ).

همچنین در سه ماه پس از درمان در گروه بالاتر از ۱۰ سال، در پسرها در ۱۰۰٪ موارد میزان پلاکت زیر ۵۰ هزار و در دخترها در ۱۰۰٪ موارد بالای ۵۰ هزار (۵۰٪ بالای ۱۰۰ هزار) و مجموعاً ۴۷٪ بالای ۵۰ هزار زود ( $P < 0.02$ )، در گروه طحال برداری شده سه بیمار از چهار بیمار، درمان را به صورت منظم ادامه دادند که دو بیمار از این سه بیمار، سه ماه پس از درمان پلاکت بالای ۱۵۰ هزار داشتند.

همچنین سابقه پاسخ به کورتون، سابقه بیماری بیش از سه سال، و جنس دختر در تمام سنین، با نتایج درمانی بهتری همراه بودند. و بر عکس در پسرها، در بیماریانی که پلاکت آنها در طی شش ماه قبل از شروع درمان مداوم زیر سی هزار بود، و در گروه شیرخواران (Infantile) نتایج نامناسب تر بود.

در طی مدت درمان تنها در چهار بیمار سر درد گذرا و در سه بیمار خارش در محل تزریق مشاهده شد که همه جزئی بود. سه نفر از والدین نیز از تغییر خلق و عصبی بودن بیمار در طی روزهای تزریق شاکی بودند.

روزانه تا چهار روز متوالی تزریق می شد. میزان پلاکت در روز اول (قبل از تزریق) و در روز چهارم (در مواردی که امکان مراجعه بود) و همچنین تا ۳ ماه پس از درمان، ماهیانه چک می شد. بیماران در طی مدت درمان از لحاظ بروز اکیموز و یا خونریزی تحت نظر بودند و یافته ها در فرمهای مربوطه ثبت می شد. در صورتی که تعداد پلاکت در روز اول کورس بعدی بالای صد هزار بود پاسخ مناسب، بین پنجاه و صد هزار پاسخ متوسط، و زیر پنجاه هزار پاسخ ناکافی تلقی می شد. اطلاعات حاصل با استفاده از آزمون T مزدوج (Paired T test) مورد ارزیابی قرار گرفت.

بیماران در طول مدت درمان، از لحاظ بروز عوارض معاینه می شدند و در صورت بروز مشکل و یا عارضه ای موارد در فرمهای اطلاعاتی ثبت می شد.

## نتایج

سه بیمار از بیست یک بیمار در طی مراحل از طرح، از ادامه درمان خودداری نمودند، و در دیگر بیماران درمان تا شش دوره ادامه یافت و سپس تا سه ماه پس از آخرین دوره درمانی پیگیری شد.

سه ماه پس از قطع درمان در ۱۸٪ پسرها پلاکت بالای ۱۵۰ هزار، و ۸۲٪ زیر ۵۰ هزار بود. در گروه دخترها ۴۲٪ بالای ۱۵۰ هزار، و تنها ۱۴/۵٪ زیر ۵۰ هزار بود. و در مجموع کل بیماران تنها در ۵۶٪ موارد پلاکت زیر پنجاه هزار بود. در کل ۱۸ بیمار در قبل از درمان میزان پلاکت ۱۶/۹+۵/۲ (هزار) بود که پس از درمان به ۶۷/۳+۸۰ (هزار) رسید که با انجام آزمون T مزدوج افزایش پلاکت از لحاظ آماری معنی دار می باشد ( $P < 0.001$ ) (جدول ۱).

در طی مدت درمان و پیگیری، به غیر از یک بیمار که به دنبال ضربه شدیدی به ساق پا با احتمال شکستگی بستری شده بود و دو بیمار با ITP مزمن در گروه شیرخواران (Infantile)، سایر بیماران بدون علامت و یا تنها

جدول ۱: توزیع پراکنندگی میزان پلاکت بر حسب جنس سه ماه پس از درمان

میزان پلاکت جنس	کمتر از ۵۰ هزار	۵۰ تا ۱۰۰ هزار	۱۰۰ تا ۱۵۰ هزار	بیشتر از ۱۵۰ هزار	کل
لخت	۹ نفر (۸۱/۲٪)	—	—	۲ نفر (۱۸٪)	۱۱ نفر
پسر	یک نفر (۱۴/۲۵٪)	۲ نفر (۲۸/۵٪)	یک نفر (۱۴/۲۵٪)	۳ نفر (۴۳٪)	۷ نفر
کل	۱۰ نفر (۵۶٪)	۲ نفر (۱۱٪)	یک نفر (۵/۵٪)	۵ نفر (۲۷/۵٪)	۱۸ نفر

جدول ۲: توزیع پراکنندگی میزان پلاکت بر حسب سن در سه ماه پس از درمان

میزان پلاکت جنس	کمتر از ۵۰ هزار	۵۰ تا ۱۰۰ هزار	۱۰۰ تا ۱۵۰ هزار	بیشتر از ۱۵۰ هزار	کل
کمتر از ۵ سال	۵ نفر (۸۲/۳٪)	—	—	۱ نفر (۱۶/۷٪)	۶ نفر
۵-۱۰ سال	۲ نفر (۴۰٪)	—	—	۳ نفر (۶۰٪)	۵ نفر
بیشتر از ۱۰ سال	۳ نفر (۴۲/۸٪)	۲ نفر (۲۸/۶٪)	یک نفر (۱۴/۲۳٪)	یک نفر (۱۴/۲۳٪)	۷ نفر
کل	۱۰ نفر	۲ نفر	۱ نفر	۵ نفر	۱۸ نفر

## بحث

درمان Chronic ITP همواره به عنوان معضل و مشکلی برای پزشک و بیماران مطرح بوده است. Andersen در سال ۱۹۹۴ (۵) با ادعای افزایش پلاکت بیماران به بالای صد هزار، در صد درصد آنان، نوید یافتن یک پروتکل درمانی مناسب را مطرح نمود، اما در بررسی‌های بعدی چنین نتایج امیدبخشی تأیید نشد برای مثال Pignatti (۶) در صرفاً ۳۵٪ از بیماران (بعد از یک ماه) و در ۲۹٪ آنان (بعد از شش ماه) و یا Kuhne (۱۷) در فقط ۵۰٪ بیماران بعد از شش ماه، و یا Chen (۱۱) در سه بیمار از هفت بیمار، نتیجه را مناسب گزارش کردند، و البته هیچکدام به فاکتورهای مؤثر در درمان اشاره نمودند. این تحقیق با هدف ارزیابی این روش، و با نگرش بر فاکتورهای مؤثر در پاسخ به درمان، انجام شده است.

همانطور که قبلاً در قسمت نتایج عنوان شده بود، هیچ کدام از شیرخوارانی که در این دوره درمانی وارد شدند، پاسخ مناسبی به درمان ندادند، و حتی در فواصل تزریق نیز بعضی دچار مشکل می‌شدند و میزان پلاکت قبل از دوره بعدی حتی به زیر بیست هزار می‌رسید.

در مورد بیماران دیگر، صرف نظر از درصد بهبودی نکته قابل توجه آن بود که هیچ کدام در طی مدت درمان، خونریزی بارزی که لزومی به مراقبت خاص یا بستری شدن داشته باشد، نداشتند. تزریق دارو عوارض خاصی نداشته و کلاهیجده نفر از ۲۱ بیمار درمان را بخوبی پذیرا شدند. در بررسی‌های قبلی نیز در مواردی که از روش تزریقی استفاده شده بود، عوارض بسیار کم و ناچیزی بخصوص در مقایسه با روش خوارکی مشاهده شد. درمان فوق به دلیل امکان تزریق سریع دارو (آن هم فقط چهار تزریق در هر بیست و هشت روز)، هزینه کم، عدم نیاز به بستری شدن، و عدم ایجاد عوارض دارویی قابل توجه مانند ظاهر کوشینگویدویا مشکلات

گوارشی، درمان مناسب و مؤثری می‌باشد. به نظر می‌رسد این روش درمانی، صرف نظر از هر گونه امید به افزایش پایداری پلاکت، به صرف بر طرف نمودن علائم در طی شش ماه، و عدم نیاز به مراجعه مکرر بیماران بدنبال خونریزی، امکان به تأخیر انداختن طحال برداری، و عدم نیاز به داروهای پر عارضه، و در عین حال ساده بودن برنامه درمانی، روش مناسبی باشد. گذشته از موارد فوق، در بسیاری از بیماران میزان پلاکت به حد قبلی باز نگردید، و حتی در تعدادی از آنها نرمال شده بود و تا سه ماه پس از درمان نیز کاهش نیافت. در سه ماه پس از درمان در ۲۷/۵٪ موارد پلاکت بالای ۱۵۰ هزار (۴۴٪ بالای ۵۰ هزار) بود. این آمار تقریباً مشابه Kuhne (۱۷) می‌باشد. آمار Anderson (۵) و Borgna-Pignatti (۶) بهتر از این مقدار بوده ولی آمار Chen (۱۱) و Stasi (۹) پایین تر می‌باشد. در کل بیماران نتایج درمانی در دختران مناسب‌تر و چشمگیرتر بوده است. گروه شیر خواران به هیچ وجه پاسخ به درمان نداده و بنابراین روش درمانی در این گروه سنی توصیه نمی‌شود. هر چند که تعداد بیماران این گروه سنی در این تحقیق کم بوده و در گروه‌های بزرگتر قابل بررسی است.

در مورد گروهی که قبلاً تحت طحال برداری قرار گرفته‌اند، به نظر می‌رسد که مجموعاً نتایج این گروه خوب و قابل قبول باشد ولی باز به دلیل تعداد کم این گروه قابل استناد نیست. در مورد پاسخ قبلی به کورتون، به هر حال این انتظار از قبل وجود داشت که سابقه پاسخ مناسب به کورتون در گذشته، با پاسخ مناسب‌تری در این تحقیق همراه باشد.

در کل نیز در بیماران با سابقه بالای سه سال نتایج بهتر بود. البته این مسئله بر عکس نتایج Pignatti می‌باشد زیرا ایشان نتایج درمانی را در کودکان با سابقه کمتر از سی ماه مناسب‌تر دیده است به هر حال این مسئله نیازمند بررسی‌های وسیع‌تری است.

## مراجع

- 1- Philip landszkowsky. disorder of platelets. pp233-285. In manual of pediatric hematology and oncology. third edition. 2000. Academic press.
- 2- Shirly parker levine. Thrombocytopenia: pathophysiology and classification. pp157-160. In wintrobe, s clinical Hematology. tenth edition 1999. lippincott williams and wilkins.
- 3- Dianna schults beardslay, David G. Nathan. Platelet abnormalities in infancy and childhood. pp:1590-601. In: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 5th edition, volume 2. 1998. nathan GD and Orkin H.S.W.B Saunders Company
- 4- James BBussel, James J. Corrigan. Platelet and vascular disorders. pp:878-886. In: Miller blood diseases of infancy and childhood, 7th. edition. 1995. Mosby-Year Book, Inc.
- 5- Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high dose dexamethasone therapy. N. Engl. J. Med. 1994 Jun; 130(1):13-6
- 6- Brgna-Pignatti c, Rugolotto S. A trial of high dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic purpura in children. Hematologica. 1994. Jun; 130(1):13-6
- 7- Eskenazi AE, Lovie J. Transiant response to multiple course of pulse high-dose dexamethasone-therapy in children. hematologica. 1998;29(2): 81-7

- 8- Robert S Schwartz .*Treating chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-A New application of an old* *Treating chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-A New application of an old treatment.* *N Eng J Med.* 1994 Jun 2, 330(22): 1609-10
- 9- Stasi R, Brunetti M. *Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adult with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.* *Blood Cell Mol Dis.* 2000 Dec; 26(6):582-586
- 10- Chen JS,Wu JM,CHen YJ.*Pulsed high dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.* *JPediatric Hemato Onco.* 1994.Nov-Dec;19(6):526-9
- 11- Worner M,Wasi P. *Failure of pulse high dose dexamethasone in chronic idiopathic immune thrombocytopenic .* *Am J Hematol.* 1997 Apr; 54(4):267-70
- 12- Kuhne T,Freedmon J. *Platele and immune response to oral cycylic dexamethason therapy in children chronic immune thrombocytopenic purpura.* *J Pediatr.* 1997 Jan; 130 (1): 17-24