

## نتایج دو روش درمانی داروی ریتوکسیماب و طحال برداری در بیماران پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمون مزمن بیمارستان کودکان مفید

بی بی شهین شمسیان<sup>۱</sup>، نوید زوار<sup>۲</sup>، فرزانه احمدی خطیری<sup>۳</sup>، محمد تقی ارزانیان<sup>۱</sup>، احمدرضا شمشیری<sup>۴</sup>، محمد کاظمیان<sup>۵</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

مدیریت بهینه ITP مزمن در گروه سنی کودکان به لحاظ عوارض دراز مدت درمان خصوصاً سپسیس، همیشه مد نظر محققان بوده است. هدف این پژوهش، شناسایی نتایج درمانی اسپلنکتومی و ریتوکسیماب در این بیماران بود.

#### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی، پرونده بیماران با تشخیص اولیه ITP مزمن از سال ۱۳۸۰ الی ۱۳۹۱ انتخاب شدند. متغیرها شامل جنسیت، سن در زمان دریافت ریتوکسیماب یا اسپلنکتومی، پاسخ به ریتوکسیماب یا اسپلنکتومی، عوارض درمان، واکسیناسیون قبل از اسپلنکتومی و آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک بودند. اطلاعات استخراج شده توسط نرم‌افزار EXCEL و SPSS ۱۱/۵ تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

بیماران ITP مزمن ۳۹ مورد، ۱۸ مونث و ۲۱ مذکر بودند. ۱۷ (۴۳/۵٪) بیمار داروی ریتوکسیماب با دوز  $375 \text{ mg/m}^2$  و  $100 \text{ mg/m}^2$  در ۱ تا ۹ نوبت دریافت کرده بودند. ۳ (۱۷/۶٪) بیمار از گروه اول پاسخ کامل (پلاکت بالای ۱۰۰۰۰۰) داشتند. تب و پانسیتوپنی در دو بیمار مشاهده شد. بیمار اول با درمان حمایتی تب، درمان را ادامه داد. بیمار دیگر پس از دریافت نوبت دوم ریتوکسیماب، دچار پانسیتوپنی شدید شد ولی پس از ۷ ماه بهبود یافت. ۶ بیمار (۱۵٪) طحال برداری شدند و ۴ (۶۶/۷٪) مورد پاسخ کامل دادند. ۵ مورد (۸۵٪) واکسیناسیون کامل قبل از طحال برداری داشتند. هیچ موردی از سپسیس و ترومبوز وجود نداشت.

#### نتیجه‌گیری

شاید تعداد کم بیماران طحال برداری شده در این مطالعه ناشی از توانایی درمان‌های دارویی اعم از ریتوکسیماب برای اجتناب از اسپلنکتومی باشد و ریتوکسیماب می‌تواند در شرایطی که در دسترس باشد، حتی جایگزین موارد طحال برداری شود. مطالعه‌های آینده‌نگر با تعداد بیشتر بیماران و چند مرکزی جهت نتیجه‌گیری نهایی توصیه می‌شود.

**کلمات کلیدی:** ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورا، ریتوکسیماب، طحال برداری

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۳۱

تاریخ پذیرش: ۹۶/۲/۳۰

- ۱- فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان - دانشیار مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی - بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید - تهران - ایران
- ۲- مؤلف مسئول: فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان - مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی - بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید - تهران - ایران - کدپستی: ۱۵۴۶۸۱۵۵۱۴
- ۳- دستیار تخصصی بیماری‌های کودکان و نوزادان - مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی - بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید - تهران - ایران
- ۴- متخصص اپیدمیولوژی، آمار و پزشکی اجتماعی - مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی - بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید - تهران - ایران
- ۵- فوق تخصص بیماری‌های کودکان و نوزادان - مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی - بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید - تهران - ایران

**مقدمه**

بیماری پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمیون (ITP)، یکی از شایع‌ترین اختلالات اتوایمیون اکتسابی درگیرکننده رده پلاکتی اجزای خونی در کودکان است. تظاهرات بیماری ITP در کودکان به صورت حاد و یا مزمن ممکن است مشاهده شود. یک سوم بیماران فوق در گروه پایدار و یا مزمن *persistent / chronic* بیماری با تداوم بیماری بیش از ۶ ماه و ۱۰٪-۵٪ در گروه مزمن - شدید بیماری و یا مقاوم به درمان قرار می‌گیرند. درمان موارد شدید یا مقاوم همیشه چالش برانگیز بوده است و معمولاً اسپلنکتومی در این گونه موارد مد نظر قرار می‌گیرد ولی به دلیل محدودیت‌ها و احتیاط‌های مربوط به طحال‌برداری در محدوده سنی کودکان و شیرخواران، در موارد شدید یا مقاوم تمایل به تجویز درمان‌های دارویی است؛ لذا به درمان‌های دارویی خاصی مثل ریتوکسیماب به عنوان اقدام درمانی نهایی توجه می‌شود تا از موارد اسپلنکتومی در این گروه سنی کاسته شود.

در مورد درمان بیماران نوع شدید و مزمن بیماری ITP کودکان به غیر از طحال‌برداری، تجربه محدودی وجود دارد، اما مواردی از درمان‌های جدیدتر مانند ریتوکسیماب ممکن است در کاهش علائم خونریزی بیماران، شدت بیماری، بهبود کیفیت زندگی بیماران و پیشگیری از طحال‌برداری سودمند واقع شوند. پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون (ITP) به علت تخریب پلاکت‌ها توسط اتوآنتی‌بادی‌های ضد پلاکت ایجاد می‌شود و مجموعه اتوآنتی‌بادی - پلاکت توسط ماکروفاژها و سیستم رتیکولاندوتلیال و به صورت غالب در طحال برداشته می‌شود (۶-۱). در موارد مزمن ITP، درمان نگهدارنده متناوب با ترکیبات گلوکوکورتیکوئید، IVIG یا Anti-D می‌تواند به منظور تاخیر در انجام طحال‌برداری استفاده شوند (۸، ۷، ۳، ۱)، اگر چه این روش درمان بعد از انجام طحال‌برداری نیز مؤثر واقع می‌شود، اما حدود ۲۵٪ کودکان ITP به درمان نگهدارنده با IVIG مقاوم خواهند شد (۱۳-۹، ۷). هر چند روش واحدی برای درمان موارد مزمن مورد توافق همه نیست و به نظر پزشک درمانگر بستگی دارد (۱۴، ۷). ریتوکسیماب (آنتی‌بادی مونوکلونال علیه

CD20)، از طریق حذف کلون‌های سلول‌های B اتوراکتیو موجب حذف پدیده اتوایمیون می‌گردد (۱۵، ۵، ۱). حدود ۶۰٪-۳۰٪ بیماران ITP مزمن، به ریتوکسیماب پاسخ می‌دهند و پاسخ اولیه می‌تواند فوری (طی یک هفته) یا تاخیری (تا ۳ ماه) باشد (۱۶، ۱۲، ۵).

در این مطالعه، نتایج حاصل از دو روش درمانی طحال‌برداری و داروی ریتوکسیماب در بیماران پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمیون مزمن طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۱ در بیمارستان کودکان مفید به طور جداگانه جمع‌آوری شدند.

**مواد و روش‌ها**

این مطالعه توصیفی - تحلیلی بود و اطلاعات بیماران ITP مزمن در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۸۰ الی ۱۳۹۱ وارد نرم‌افزار SPSS ۱۱/۵ شد. اطلاعات استخراج شده از پرونده بیماران با انتقال دقیق آن‌ها به نرم‌افزار EXCEL (ورژن 12.0.4518.1014)، بررسی آماری ساده (شیوع سنجی) شدند. متغیرهایی که مورد توجه قرار گرفتند شامل جنسیت، سن بیماران در زمان دریافت ریتوکسیماب یا اسپلنکتومی، پاسخ به درمان ریتوکسیماب یا اسپلنکتومی، عوارض درمان، واکسیناسیون قبل از اسپلنکتومی و آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی پس از اسپلنکتومی بودند. بنا بر نظر همکار اپیدمیولوژیست در این پژوهش، تعداد کم و محدود موارد ریتوکسیماب درمانی و اسپلنکتومی، مانع از امکان مقایسه نتایج این دو روش درمانی با هم می‌شود و بنابراین فقط اقدام به گزارشی از نتایج درمانی گردید و مقایسه انجام نشد.

در این مطالعه ITP به موارد شمارش پلاکت کمتر از  $150 \times 10^9 / L$  که علت دیگری برای ترومبوسیتوپنی مشخص نشود، اطلاق می‌شود. موارد مزمن ITP شامل بیمارانی است که شمارش پلاکت کمتر از  $150 \times 10^9 / L$  برای مدت بیش از ۱۲ ماه دارند. پاسخ کامل به درمان شامل شمارش پلاکتی بیشتر از ۱۰۰۰۰۰ در هر میلی‌لیتر تعریف می‌شود. پاسخ نسبی به درمان شامل شمارش پلاکتی ۱۰۰۰۰۰-۵۰۰۰۰ در هر میلی‌لیتر تعریف می‌شود و عدم پاسخ به درمان شامل شمارش پلاکتی کمتر از

۵۰۰۰۰ در هر میلی لیتر تعریف می شود.

### یافته‌ها

در این مطالعه تعداد بیماران ITP مزمن ۳۹ مورد (۱۸ بیمار مؤنث و ۲۱ بیمار مذکر) بود. داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به ITP مزمن ترکیبات گلوکوکورتیکوئید شامل پردنیزون، دگزامتازون، متیل پردنیزون، Anti-IVIG، celcept، D، سیکلوسپورین A، آزاتیوپرین، دانازول، وین کریستین و اینترفرون آلفا بودند. در این گروه فقط یک مورد آنتی بادی H.Pylori ارزیابی شده بود که نتیجه آن منفی بود و یک بیمار ANA مثبت شناسایی شد. در مطالعه حاضر در مجموع برای ۱۷ (۴۳/۵٪) بیمار پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمیون (ITP مزمن)، داروی ریتوکسیماب استفاده شد. مقادیر تجویز شده ریتوکسیماب به میزان  $375 \text{ mg/m}^2$  و  $100 \text{ mg/m}^2$  بود (جدول ۱). فقط ۳ (۱۷/۶٪) بیمار پاسخ کامل (شمارش پلاکت بالای ۱۰۰۰۰۰) داشتند (جدول ۲).

در میان بیمارانی که ریتوکسیماب دریافت کرده بودند، فقط ۲ مورد دچار عوارض دارویی شامل تب و پان سیتوپنی شدند. بیمار اول به درمان حمایتی تب پاسخ داد و ادامه درمان را دریافت نمود. بیمار دیگر پسر ۵ ساله سندرم داون بود که پس از دریافت نوبت دوم ریتوکسیماب، دچار پان سیتوپنی شدید شد و نهایتاً پس از چند ماه درمان‌های حمایتی، کورتیکو استروئید و ایمونوگلوبولین وریدی بهبود یافت.

در گروه بیماران ITP مزمن، ۶ (۱۵٪) مورد طحال برداری شده بودند. ۴ بیمار (۶۶٪) پاسخ کامل به

طحال برداری داشتند. ۵ مورد (۸۳٪) واکنش‌های کامل دریافت نمودند و موردی از سپسیس و ترومبوز گزارش نشد. ۵ بیمار قبل از طحال برداری، درمان‌های مختلف دارویی، شامل کورتیکواستروئید، سیکلوسپورین، celcept، دانازول، آزاتیوپرین، Anti-D، IVIG، وین کریستین، اینترفرون آلفا و ریتوکسیماب دریافت کرده بودند، البته ترتیب تجویز و حتی مصرف یا عدم مصرف هر یک از آن‌ها با توجه به صلاحدید شخص پزشک معالج و شرایط بیمار بوده و لزوماً ترتیب و توالی خاصی در تجویز درمان‌های دارویی خوراکی لحاظ نشده است. یک بیمار حدود ۴۲ ماه پس از طحال برداری، مجدداً دچار عود ترومبوسیتوپنی شده بود (که مراجعه و پی گیری بیشتری در پرونده ثبت نشده است) و ۴ بیمار دیگر در مدت پی گیری ۳۶-۳ ماه بعد، شمارش پلاکتی بالای ۱۰۰۰۰۰ (پاسخ کامل) را نشان دادند (جدول ۳).

در مجموع ۳ بیمار از ۱۷ بیماری که ریتوکسیماب دریافت کرده‌اند (۱۷/۶٪) و ۴ بیمار از ۶ بیماری که طحال برداری شده بودند (۶۶/۷٪)، پاسخ کامل درمانی را نشان دادند. نکته قابل ذکر درباره بیماران اسپلنکتومی شده این است که یک بیمار از مرکز درمانی دیگری صرفاً جهت انجام جراحی در این مرکز پذیرش و بستری شده بود و یک بیمار نیز به دلیل عدم پذیرش والدین کودک جهت ادامه درمان دارویی و تمایل به جراحی، طحال برداری شده بود. سه بیمار دیگر نیز با توجه به تداوم ترومبوسیتوپنی شدید و علائم بالینی راجعه (ایستاکسی، پتشی، پورپورا و اکیموزهای جلدی) و طبق صلاحدید پزشک معالج کاندید طحال برداری شده بودند.

جدول ۱: توزیع پاسخ درمانی به داروی ریتوکسیماب بر اساس دوز تجویز شده ریتوکسیماب

نامعلوم	پاسخ درمانی به دارو	کامل ( $100000 <$ )	نسبی ( $50000-100000$ )	عدم پاسخ ( $< 50000$ )
۰ (٪)	$100 \text{ mg/m}^2$	۰ (٪)	۱ (۲۰)	۴ (۸۰)
۲ (۱۶/۷)	$375 \text{ mg/m}^2$	۳ (۲۵)	۳ (۲۵)	۴ (۳۳/۳)

جدول ۲: اطلاعات مربوط به بیماران ITP مزمنی که داروی ریتوکسیماب دریافت کرده‌اند

توضیحات	فاصله اتمام ریتوکسیماب تا طحال برداری	پاسخ به ریتوکسیماب طی فواصل ۶ ماهه	دفعات دریافت ریتوکسیماب	دوز ریتوکسیماب	فاصله شروع تا علائم شروع ریتوکسیماب (ماه)	داروهای قبل از ریتوکسیماب	سن بیمار در اولین مراجعه (ماه)	جنس	
	۱۱	پاسخ کامل (۳ هفته بعد) عود (۳۵۰۰۰)، ۲ ماه بعد	۹	۱۰۰	۱۶	Dexa-PRD-methyl.P-IVIG-AntiD-CSA-DANA-celcept-VCR	۴۲	مذکر	۱
	-	پاسخ نسبی (۶ و ۱۲ ماهه)	۶	۳۷۵	۴۲	Dexa-PRD-IVIG- CSA-DANA-celcept	۶۶	مؤنث	۲
	۷	عدم پاسخ (۲ ماهه)	۴	۱۰۰	۱۳	Dexa-PRD-methyl.P-IVIG-AntiD-CSA-DANA-	۱۰۸	مذکر	۳
	-	پاسخ نسبی (۶ و ۲۴ ماهه)	۴	۱۰۰	۹	Dexa-PRD-IVIG- CSA-DANA	۲۹	مؤنث	۴
	-	پاسخ نسبی (۶ و ۲۱ ماهه)	۴	۳۷۵	۶	Dexa-PRD-IVIG- CSA	۱۵۶	مؤنث	۵
	-	پاسخ کامل	۴	۳۷۵	۸	Dexa-methyl.P-IVIG- CSA	۲۶	مذکر	۶
	۱۱	عدم پاسخ (۱ ماهه)	۴	۱۰۰	۹	Dexa-PRD-IVIG- CSA	۷۲	مذکر	۷
		—	۴	۳۷۵	۶۰	Dexa-PRD-IVIG- CSA-AZA	۱۳۲	مؤنث	۸
SLE		عدم پاسخ	۴	۱۰۰	۱۱	Dexa-PRD-methyl.P-IVIG- CSA-celcept	۸۴	مذکر	۹
		پاسخ کامل (۶ و ۱۳ ماهه)	۴	۳۷۵	۷	PRD- IVIG- CSA	۱۷	مذکر	۱۰
		—	۱	۳۷۵	۱۳	Dexa-PRD-IVIG- CSA-DANA-AZA	۷۲	مذکر	۱۱
	۴	عدم پاسخ	۴	۳۷۵	۸۰	Dexa-PRD-IVIG- CSA-DANA-celcept-AZA	۱۰۹	مذکر	۱۲

۱۳	مؤنث	۱۴۴	Dexa-PRD- IVIG- CSA- DANA- celcept- AZA	۱۵	۳۷۵	۱	—
۱۴	مؤنث	۱۴۴	Dexa-PRD- IVIG- CSA- AZA	۴۸	۳۷۵	۴	عدم پاسخ
۱۵	مذکر	۳۶	Dexa-PRD- IVIG- CSA- DANA	۵۳	۳۷۵	۴	پاسخ نسبی (۴ ماهه) و پاسخ کامل (۱۸ ماهه)
۱۶	مذکر	۱۴	Dexa-PRD- IVIG- AntiD- CSA- celcept	۴۰	۳۷۵	۱	—
۱۷	مؤنث	۵۴	Dexa-PRD- methyl.P- IVIG- AntiD-CSA	۱۸	۳۷۵	۴	پاسخ نسبی (۶ و ۴۸ ماهه)

جدول ۳: اطلاعات مربوط به بیماران ITP مزمنی که تحت طحال برداری قرار گرفته‌اند

Follow up	عوارض احتمالی بعد از طحال برداری	شمارش پلاکت بعد از طحال برداری	سن بیمار در زمان طحال برداری (ماه)	واکسن‌هایی که قبل از طحال برداری دریافت شده	سن بیمار در اولین مراجعه (ماه)	جنس	
۷ ماه بعد، پاسخ کامل (۳۸۹۰۰۰)	-	۲۱۴۰۰۰	۱۲۳	پنوموکوک، مننگوکوک، هموفیلوس آنفلوانزا b	۱۰۹	مذکر	۱
—	-	۵۵۹۰۰۰	۸۴	نامعلوم	۸۴	مذکر	۲
۱۸ ماه بعد، پاسخ کامل (۲۰۶۰۰۰)	-	۳۱۱۰۰۰	۸۶	پنوموکوک، مننگوکوک، هموفیلوس آنفلوانزا b	۷۲	مذکر	۳
۳۶ ماه بعد، پاسخ کامل (۱۳۴۰۰۰)	-	۱۷۱۰۰۰	۱۲۰	پنوموکوک، مننگوکوک، هموفیلوس آنفلوانزا b	۱۰۸	مذکر	۴
۳ ماه بعد، پاسخ کامل (۱۰۳۰۰۰)	-	۵۹۶۰۰۰	۱۴۹	پنوموکوک، مننگوکوک، هموفیلوس آنفلوانزا b	۱۴۴	مؤنث	۵
۴۲ ماه بعد، عود (۲۰۰۰)	-	۱۰۱۹۰۰۰	۷۴	پنوموکوک، مننگوکوک، هموفیلوس آنفلوانزا b	۴۲	مذکر	۶

**بحث**

در مطالعه حاضر، از مجموع ۳۹ بیمار ITP مزمنی که در فاصله سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۱ در بیمارستان مفید پذیرش شده و درمان‌های مختلف دریافت کرده بودند، برای ۱۷ بیمار داروی ریتوکسیماب تجویز شده بود و ۶ بیمار تحت اسپلنکتومی قرار گرفته بودند. در نهایت ۳ بیمار با دریافت داروی ریتوکسیماب و ۴ بیمار اسپلنکتومی شده، به پاسخ درمانی کامل (طبق تعریف) رسیدند. معمولاً ریتوکسیماب به مدت ۴ هفته به صورت تزریقات وریدی  $375 \text{ mg/m}^2$  تجویز می‌شود (۱، ۵، ۱۵، ۱۷)، اما مقادیر استاندارد در کودکان وجود ندارد (۱، ۵، ۱۵). در این مطالعه در مجموع برای ۱۷ بیمار داروی ریتوکسیماب استفاده شد (جدول ۲). و فقط ۳ بیمار به شمارش پلاکت بالای  $100000$  رسیدند. احتمالاً یک عامل مهم، تعداد کم بیماران تحت درمان ریتوکسیماب است، زیرا شروع استفاده از داروی ریتوکسیماب در این مرکز از سال ۱۳۸۵ است و انجام این مطالعه محدود به یک مرکز می‌باشد. هم‌چنین ۲ بیمار که یک کورس ریتوکسیماب را دریافت کرده بودند، جهت پی‌گیری مراجعه مجدد نداشتند و از نتیجه درمان این دو مورد نیز اطلاعی در دسترس نیست. ولی در سایر تحقیقات انجام شده، تعداد بیماران مورد بررسی بیشتر می‌باشد و بعضاً بررسی روی بیماران چند مرکز درمانی مختلف انجام شده است. ال‌دجیدی و همکاران در یک دوره ۹ ساله، نتایج درمانی ۷۸ کودک  $9/6$  تا  $12/4$  ساله از ۳۰ مرکز درمانی را بررسی کردند (۱۲).

در این مطالعه مقادیر تجویز شده ریتوکسیماب به دو صورت  $375 \text{ mg/m}^2$  و  $100 \text{ mg/m}^2$  بود. پاسخ کامل به درمان در گروهی که مقادیر  $375 \text{ mg/m}^2$  دریافت نمودند بیشتر از گروه بیمارانی بود که مقادیر  $100 \text{ mg/m}^2$  برای آن‌ها تجویز شده بود. مقادیر معمول مورد استفاده  $\text{mg/m}^2$  ۳۷۵ است اگر چه جرنیکیک در سال ۲۰۱۲ در یک متآنالیز روی ۴ پژوهش کوهورت و ۱۰ بررسی گزارش موردی و نیز طبق رفرانس‌های معتبر لنزکوفسکی و ناتان، نشان داد مقادیر استاندارد در گروه سنی اطفال مورد توافق نیست ولی گزارش‌هایی مبنی بر پاسخ درمان با مقادیر کمتر ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) نیز گزارش شده است (۱۷-۱۵).

(۷). در میان بیمارانی که ریتوکسیماب دریافت کرده بودند، فقط ۲ مورد دچار عوارض دارویی شده بودند. یک بیمار دچار تب حین انفوزیون دارو که با اقدامات درمانی شامل قطع موقت تزریق دارو و آنتی‌هیستامین خوراکی و سپس شروع مجدد و آهسته تزریق دارو مشکلی نداشت. بیمار دیگر پسر ۵ ساله سندرم داون از بیماران ITP مزمن بود که حدود یک هفته پس از دریافت دومین نوبت ریتوکسیماب، دچار پان‌سیتوپنی شدید گردید. در ارزیابی‌های انجام شده از جمله آسپیراسیون و بیوپسی مکرر مغز استخوان علتی برای پان‌سیتوپنی بیمار مشخص نشد. در طی این مدت بیمار درمان‌های حمایتی شامل تزریق پلاکت، خون، کورتیکواستروئید و IVIG دریافت نمود و سرانجام بیمار پس از حدود ۷ ماه از وقوع پان‌سیتوپنی، رو به بهبودی نهاد. در مورد کاربرد ریتوکسیماب، در مقاله ویوک و همکاران در سال ۲۰۱۲ از انگلیس، بالغین و کودکان به ترتیب پاسخ اولیه ۵۷٪ و حدود پاسخ درمانی ۲۱٪ و ۲۶٪ داشتند (۱۱). بی لیونگ و همکاران سال ۲۰۱۲ از چین گزارش نمودند، ریتوکسیماب به عنوان خط دوم درمان در بیماران ITP مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۸). در مورد نتایج این مطالعه به دلیل تعداد کم نمونه‌ها در بیمارانی که ریتوکسیماب دریافت نموده‌اند، توصیه می‌شود این یافته روی حجم نمونه بزرگتری ارزیابی گردد. در این مطالعه ۶ بیمار (۱۵٪)، ITP مزمن سابقه طحال‌برداری داشتند. ۴ بیمار (۶۶٪) پاسخ کامل به طحال‌برداری دادند. ۵ مورد (۸۵٪) واکسیناسیون کامل دریافت نمودند و موردی از سپسیس و ترومبوز گزارش نشد (جدول ۳). در میان بیمارانی که طحال‌برداری شدند، یک بیمار از مرکز درمانی دیگری صرفاً جهت طحال‌برداری ITP مزمن مراجعه کرده بود که پس از ترخیص، به مرکز درمانی مبدأ، ارجاع شده بود. ۵ بیمار دیگر قبل از طحال‌برداری، درمان‌های مختلف دارویی، اعم از ریتوکسیماب را دریافت کرده بودند. در بررسی‌های انجام شده دیگر، پاسخ به اسپلنکتومی ارتباطی با پاسخ به سایر درمان‌های قبلی نداشت (۲۰، ۱۹). یک بیمار حدود ۴۲ ماه پس از طحال‌برداری، مجدداً دچار عود ترومبوسیتوپنی شده بود (که مراجعه و پی‌گیری بیشتری در پرونده ثبت نشده بود) و ۴ بیمار دیگر در مدت پی‌گیری

ریتوکسیماب در کودکان می‌تواند در برنامه درمانی ITP در شرایطی که در دسترس باشد حتی جایگزین موارد طحال‌برداری شود. در این مطالعه فقط ۶ (۱۵٪) بیمار از مجموع ۳۹ بیمار در این مرکز طحال‌برداری شدند. این مساله بیانگر اجتناب از طحال‌برداری زودرس در این گروه بیماران است.

از محدودیت‌های این مطالعه پذیرش بیماران با محدوده سنی حداکثر ۱۴ سال بود که موجب محدودیت پذیرش بیماران گروه سنی نوجوان می‌باشد و می‌تواند در نتایج مطالعه جمعیت بیماران گروه سنی نوجوان و دریافت ریتوکسیماب و طحال‌برداری تاثیرگذار باشد.

#### تشکر و قدردانی

از تمام همکاران و دوستانی که به نوعی در مراحل مختلف اجرای این تحقیق صمیمانه همکاری نمودند به ویژه خانم‌ها زینب شورمیج، شادی خادمی، زهرا خجک نژاد و آقایان مهندس سلجوقی و پژمان طالبی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

۳۶-۳ ماه بعد، شمارش پلاکتی بالای ۱۰۰۰۰۰ (پاسخ کامل) را نشان دادند. در مجموع ۳ بیمار از ۱۷ بیماری که ریتوکسیماب دریافت کرده بودند (۱۷/۶٪) و ۴ بیمار از ۶ بیماری که طحال‌برداری شده بودند (۶۶/۷٪)، پاسخ کامل درمانی نشان دادند (جداول ۲ و ۳).

#### نتیجه‌گیری

یکی از دلایل تعداد کم بیماران ITP طحال‌برداری شده در فاصله سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۱ شاید ناشی از توانایی درمان‌های خوراکی اعم از ریتوکسیماب برای اجتناب از اسپلنکتومی در این گروه سنی حساس باشد. اگرچه طبق مرور مقالات، میزان موفقیت ریتوکسیماب درمانی ۶۰٪-۳۰٪ ذکر شده است اما نکته حایز اهمیت و قابل ذکر در این مطالعه، گذشته‌نگر بودن آن و تعداد محدود بیماران متعلق به تنها یک مرکز درمانی می‌باشد که تحت درمان ریتوکسیماب قرار گرفته بودند لذا مطالعه‌های تکمیلی با تعداد بیشتر بیماران و حتی چند مرکزی جهت نتیجه‌گیری نهایی توصیه می‌شود. به نظر می‌رسد احتمالاً درمان دارویی

#### References:

- Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 444-9.
- Warrier R, Chauhan A. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura: An Update. Ochsner J 2012; 12(3): 221-7.
- Belletrutti M, Ali K, Barnard D, Blanchette V, Chan A, David M, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: a survey of the canadian experience. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29(2): 95-100.
- Alavi S, Malek F, Eghbali A, Arzanian MT, Shamsian Sh, Azargashb E. Immune Thrombocytopenic Purpura and relevant factors in patients in Mofid Children Hospital from 2003 to 2008. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2009; 6(3): 165-73. [Article in Farsi]
- George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. Haematologica 2009; 94(6): 759-62.
- Lusher JM, Iyer R. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Semin Thromb Hemost 1977; 3(3): 175-99.
- Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Thomas Look A, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Saunders; 2015. p.1079-87.
- Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. Pediatr Clin North Am 1996; 43(3): 757-72.
- McCrae K. Immune thrombocytopenia: no longer 'idiopathic'. Cleve Clin J Med 2011; 78(6): 358-73.
- Ansari Sh, Rostami T, Yousefian S, Kiumarsi A, Miri-Aliabad G, Ramim T. Rituximab efficacy in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenic purpura. Pediatr Hematol Oncol 2014; 31(6): 555-62.
- Chohana F, Gianga J, Boekhorstb P. Efficacy and safety of rituximab, splenectomy and dexamethasone in patients with Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Erasmus Journal of Medicine 2013; 3(2): 14-7.
- Aladjidi N, Santiago R, Pondarré C, Lambilliotte A, Leverger G, Sebillothe CG, et al. Revisiting Splenectomy in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Therapies: The French Experience. J Blood Disord Transf 2012; S3: 003.
- Chong BH. Diagnosis, treatment and pathophysiology of autoimmune thrombocytopenias. Crit Rev Oncol Hematol 1995; 20(3): 271-96.

- 14- Patel VL, Mahévas M, Lee S, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, *et al.* Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119(25): 5989-95.
- 15- Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Burlington: Elsevier; 2011. p. 343-53.
- 16- Platelet Disorder Support Association. Ohio: B-cell Depletion (anti-CD20); 2016. Available from: <https://www.pdsa.org/treatments/conventional/b-cell-depletion.html>.
- 17- Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 444-9.
- 18- Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *PLoS One* 2012; 7(5): e36698.
- 19- Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, Giordano P, Loffredo G, Nobili B, *et al.* Splenectomy in children with chronic ITP: Long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(5 Suppl): 742-5.
- 20- Donato H, Picón A, Rapetti MC, Rosso A, Schwartzman G, Drozdowski C, *et al.* Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(5 Suppl): 737-9.

*Original Article*

## **Results of the two types of treatment "Rituxmab and Splenectomy" in children with chronic ITP, Mofid Children's Hospital**

*Shamsian B.Sh.<sup>1</sup>, Zavar N.<sup>1</sup>, Ahmadi Khatiri F.<sup>1</sup>, Arzanian M.T.<sup>1</sup>,  
Shamshiri A.R.<sup>1</sup>, Kazemian M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Mofid Children's Hospital, Pediatric Congenital Hematologic Disorders Research Center, Tehran, Iran*

### **Abstract**

#### **Background and Objectives**

In this study, the treatment results of "Rituximab therapy and Splenectomy" in chronic patients of ITP were collected in Mofid Children's Hospital during the years of 1380-1391.

#### **Materials and Methods**

In this descriptive study, the charts of patients with chronic ITP in years of 1380-1391 were studied. Variables including sex, age at rituximab therapy splenectomy, treatment response, side effects, presplenectomy vaccination and prophylactic antibiotics were assessed. The data were analyzed by EXCEL & SPSS 11.5.

#### **Results**

Chronic ITP patients were 39 cases, 18 males and 21 females; 17 (43.5%) patients received rituximab with 375 mg/mm<sup>2</sup> and 100 mg/mm<sup>2</sup>, between 1-9 times. Three patients of the first group completely responded (plt > 100000/mm<sup>3</sup>). Complications, fever and pancytopenia were seen in 2 patients. The first patient with fever responded to the supportive treatment. The other patient showed severe pancytopenia after receiving the second dose of Rituximab but at last recovered after 7 months with the supportive therapy. Six out of 39 (15%) patients of chronic ITP with the history of variable treatments had been splenectomised and 4(66%) patients had completely responded. Five out of 6 (85%) patients received complete vaccination before splenectomy. No sepsis or thrombosis was seen.

#### **Conclusions**

Probably the low number of splenectomised patients is the result of oral treatment success in prevention of splenectomising and splenectomy could be replaced by rituximab therapy if accessible. On the other hand, because of the low number of cases, it was statistically impossible to compare the results of the two groups.

**Key words:** Immune Thrombocytopenic Purpura, Rituximab, Splenectomy

*Received: 20 Jun 2016*

*Accepted: 20 May 2017*

*Correspondence:* Zavar N., MD. Mofid Children's Hospital, Pediatric Congenital Hematologic Disorders Research Center.

Postal Code: 1546815514, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22227020; Fax: (+9821) 22220254

E-mail: [nnavidzavar@yahoo.com](mailto:nnavidzavar@yahoo.com)