

ایمیون ترومبوسیتوپنیک پورپورا و عوامل همراه در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۲

دکتر ثمین علوی^۱، دکتر فاطمه ملک^۲، دکتر عزیز اقبالی^۳، دکتر محمد تقی ارزانیان^۴، دکتر شهین شمسیان^۴، دکتر اذن‌الله آذرگشبه^۵

چکیده

سابقه و هدف

ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا (ITP)، یکی از علل شایع ترومبوسیتوپنی در اطفال می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی خصوصیات دموگرافیک، تظاهرات بالینی، عوامل مستعدکننده به مزمن شدن بیماری و وضعیت کمی مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان کودکان مبتلا به ITP بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت گذشته‌نگر و توصیفی در بیمارستان کودکان مفید تهران و با بررسی پرونده بیماران مبتلا به ITP که در فاصله سال‌های ۱۳۸۷ - ۱۳۸۲ بستری گردیده بودند، انجام شد. اطلاعات بیماران از پرونده‌ها استخراج و در فرم جمع‌آوری داده‌ها درج شد. لام حاصل از آسپیراسیون مغز استخوان بیماران از فایل‌های موجود استخراج و توسط مجری اول بازبینی شد و سپس داده‌ها وارد برنامه نرم‌افزاری SPSS ۱۱/۵ گردید و توسط آزمون‌های t و کای‌دو آنالیز شد.

یافته‌ها

از ۱۵۳ بیمار، ۸۱ نفر (۵۲/۹٪) مذکر و ۷۲ نفر (۴۷/۱٪) مونث بودند. میانگین سنی $4/42 \pm 3/9$ سال بود. ۷۰/۸٪ بیماران مبتلا به ITP حاد و ۲۹/۲٪ بیماران مبتلا به ITP مزمن بودند. ۵۴/۹٪ بیماران دارای پتشی سرو گردن، ۳۲/۷٪ بیماران دارای پتشی قفسه سینه و ۸۹/۵٪ بیماران دارای پتشی اندام‌ها بودند. از ۱۵۳ بیمار، ۱۴۷ نفر تحت آسپیراسیون مغز استخوان قرار گرفته بودند که در ۶۱/۲٪ مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان افزایش یافته، در ۳۲٪ تعداد مگاکاریوسیت‌ها نرمال و در ۶/۸٪ تعداد مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، تفاوتی بین حاد و مزمن بودن بیماری و تعداد مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان یافت نشد، هم‌چنین بین پاسخ به درمان اولیه و ازمان بیماری همراهی دیده نشد. در بیمارانی که شروع بیماری به صورت بی‌سر و صدا بود، شانس مزمن شدن بیشتر بود.

کلمات کلیدی: ایمیون ترومبوسیتوپنیک پورپورا، کودک، مغز استخوان، پلاکت‌های خون

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۵

تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۱۲

- ۱- مؤلف مسئول: فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و بیمارستان کودکان مفید - تهران - خیابان شریعی - کدپستی: ۱۵۴۶۸-۱۵۵۱۴
- ۲- دستیار تخصصی بیماری‌های کودکان - بیمارستان کودکان مفید
- ۳- دستیار فوق تخصصی هماتولوژی و انکولوژی کودکان - بیمارستان کودکان مفید
- ۴- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و بیمارستان کودکان مفید
- ۵- دکترای مدیریت آموزش عالی - استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

به طور کلی پلاکت‌ها دارای نقش بسیار مهمی در هموستاز هستند. یکی از علل شایع ترومبوسیتوپنی در اطفال، ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورا می‌باشد. میزان شیوع ITP در اطفال، ۵-۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است (۱).

بیماری می‌تواند به صورت حاد یا مزمن باشد. در نوع حاد، تعداد پلاکت‌ها پس از ۶ ماه به بالای ۱۵۰۰۰۰ میلی‌متر مکعب می‌رسد و عود مجدد رخ نمی‌دهد. در نوع مزمن، تعداد پایین پلاکت‌ها بیش از ۶ ماه باقی می‌ماند (۵-۱). تحقیقات نشان داده‌اند که در ITP مزمن مبتلایان سن بالاتری داشته و شروع بیماری به صورت بی‌سر و صدا می‌باشد (۳-۱). ۶۵٪-۵۰٪ از مبتلایان به ITP، سابقه عفونت ویرال را از ۳-۱ هفته قبل از ابتلا به ITP نشان می‌دهند و در هنگام بروز ITP، اکثر اطفال از علائم ویروسی پاک شده‌اند (۵). ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورا اگر چه بیشتر در گروه سنی ۵-۲ سال مشاهده می‌شود ولی می‌تواند در تمام رده‌های سنی مشاهده شود (۴).

بعضی از واکسن‌ها از جمله واکسن سه‌گانه و هپاتیت B می‌توانند سبب بروز بیماری شوند (۶). در مورد شیوع فصلی ITP گفته می‌شود در بهار، نوع حاد شیوع بالاتری دارد (۵). درمان رایج شامل استفاده از IVIG و یا استروئیدها، anti D و در پاره‌ای از موارد تنها به تحت نظر گرفتن بیمار اکتفا می‌شود. نکته چالش‌برانگیز در مورد ITP، مساله ازمان آن است.

تحقیقات متعددی در دهه‌های اخیر در مورد شیوع، تشخیص و درمان ITP انجام شده ولی هنوز عرصه برای بررسی بیشتر و شناسایی فاکتورهای پیشگویی‌کننده ازمان آن باز می‌باشد. در مورد فاکتورهای مستعد کننده به بیماری مزمن در مطالعه‌های مختلف سن بالا، جنس مونث و شروع بی سروصدای بیماری مطرح شده است ولی متأسفانه مشخص نمی‌باشد چه رابطه‌ای بین ازمان بیماری و تعداد مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان وجود دارد (۱۰-۷). در مورد پاتوفیزیولوژی ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورا فرضیات مختلفی مطرح شده است که مهم‌ترین آن تخریب محیطی پلاکتی در زمینه ایمنی می‌باشد. برخی

مطالعه‌ها مطرح‌کننده تخریب مگاکاریوسیت‌ها و مهار تولید مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان است (۱۲، ۱۱).

تحقیقات مختلفی در سراسر جهان در مورد خصوصیات بالینی - اپیدمیولوژی این بیماری و نتایج درمان آن صورت گرفته که خود گویای اهمیت این موضوع است. هدف از این مطالعه، بررسی وضعیت ITP از نظر حاد و مزمن بودن و عوامل دخیل در ازمان آن، علائم بالینی زمان مراجعه و وضعیت مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان در بیماران ITP مراجعه کننده به بیمارستان مفید بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در قالب یک مطالعه توصیفی با استفاده از اطلاعات پرونده‌ها انجام شد. پرونده کلیه کودکان زیر ۱۵ سال بستری در بیمارستان کودکان مفید که با تشخیص ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورا در فاصله سال‌های ۱۳۸۷ - ۱۳۸۲ بستری گردیده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که علاوه بر ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و آنمی هم داشتند، بیمارانی که دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از داروها بودند یعنی داروهایی مانند سولفونامیدها، پنی‌سلین، داروهای ضد سل، داروهای ضد التهاب مثل NSAID ها، سایمتیدین، رانی‌تیدین، ضد تشنج‌هایی مثل دیازپام، کاربامازپین، فنی‌توئین، والپروئیک اسید، داروهای ضد فشار خون و قلبی مثل کاپتوپریل، استازولامید را در یک ماه گذشته مصرف کرده بودند، بیمارانی که آزمایش‌های انعقادی مختل داشتند (PT آن‌ها بیشتر از ۱۶ و PTT آن‌ها بیشتر از ۴۲ ثانیه)، بیمارانی که دچار میکروآنژیوپاتیک همولتیک آنمی بودند (HUS) و بیمارانی که دچار بیماری زمینه‌ای مثل اختلالات مادرزادی پلاکت‌ها مانند سندرم TAR، برناردسولیر و ون ویلبراند بودند و هم چنین بیمارانی که دچار لوکمی، انواع هپاتیت ویرال، سپسیس، هایپراسپلینسم، عفونت با HIV یا بیماری‌های کلاژن واسکولر مثل SLE بودند، از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی، تظاهرات بیماری، داروهای دریافتی و پاسخ به درمان بیماران از پرونده‌ها استخراج و در فرم جمع‌آوری داده‌ها درج شد. لام‌های مغز استخوان کلیه بیماران از فایل‌های موجود خارج و توسط

بودند. دامنه سنی بیماران مورد مطالعه از یک ماه تا ۱۵ سال و میانگین سنی ۴/۴۲ سال با انحراف معیار ۳/۹ بود. بیماران به ۴ گروه سنی تقسیم شدند: زیر ۲ سال: ۵۷ نفر (۳۷/۳٪)، ۲-۵ سال: ۴۳ نفر (۲۸/۱٪)، ۵-۱۰ سال: ۳۴ نفر (۲۲/۲٪)، بالای ۱۰ سال: ۱۹ نفر (۱۲/۴٪) بودند.

در مورد فراوانی حاد و مزمن بیماری، نتایج به صورت زیر بود:
۱۰۸ نفر (۷۰/۸٪) مبتلا به ITP حاد و ۴۵ نفر (۲۹/۲٪) مبتلا به ITP مزمن بودند.

تمام بیماران دارای پتشی و پورپورا بودند و در مورد توزیع پتشی و پورپورا در نواحی مختلف بدن، ۵۴/۹٪ بیماران دارای پتشی سر و گردن، ۳۲/۷٪ بیماران دارای پتشی قفسه سینه و ۸۹/۵٪ بیماران دارای پتشی اندامها بودند (نمودار ۱).

در رابطه با خونریزی‌های مخاطی ۳۴ نفر (۲۲/۷٪) ایستاکسی، ۴ نفر (۲/۶٪) هم‌چوری، ۳ بیمار (۲٪) خونریزی شدید قاعدگی (منوراژی)، ۷ بیمار (۴/۶٪) خونریزی گوارشی، ۱۲ بیمار (۷/۸٪) خونریزی از لثه و ۱ نفر (۰/۷٪) خونریزی داخل مغزی داشتند.

تفاوت همراهی بین پتشی سر و گردن و گروه‌های سنی معنی‌دار بود. بدین مفهوم که پتشی سر و گردن در سن زیر ۲ سال فراوانی بیشتری داشت (نمودار ۱) ($p = 0/003$). فراوانی پتشی سر و گردن در گروه‌های سنی به شرح زیر بود:

زیر ۲ سال	۳۷ بیمار (۶۴/۹٪)
۲-۵ سال	۲۱ بیمار (۴۸/۸٪)
۵-۱۰ سال	۲۰ بیمار (۵۸/۸٪)
بالای ۱۰ سال	۶ بیمار (۳۱/۶٪)

تفاوت همراهی بین پتشی اندامها و گروه‌های سنی معنی‌دار نبود (نمودار ۱). رابطه بین سن و هم‌چوری معنی‌دار نبود (نمودار ۱). ولی رابطه بین سن و خونریزی گوارشی معنی‌دار بود ($p = 0/003$). به شکلی که در گروه سنی زیر ۲ سال، ۵ مورد (۸/۸٪) بیشتر از سایر گروه‌های سنی دیده شد.

در گروه سنی ۲-۵ سال، ۲ مورد (۴/۷٪) و در گروه‌های

مجری اول بازبینی شد و بیماران بر اساس معیارهای مطالعه به سه دسته افزایش مگاکاریوسیت، نرمال و کاهش مگاکاریوسیت گروه‌بندی شدند. پس از تکمیل داده‌ها، اطلاعات وارد برنامه نرم افزاری SPSS ۱۱/۵ شد و توسط آزمون‌های آماری t و کای دو آنالیز گردید.

در این مطالعه به صورت قراردادی برخی واژه‌ها به صورت زیر تعریف شده است:

۱- تعداد مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان: تعداد نرمال مگاکاریوسیت‌ها ۲-۵، کمتر از ۲ کاهش یافته و بیش از ۵ عدد افزایش یافته (در هر میدان میکروسکوپی با بزرگ‌نمایی $10 \times$) در نظر گرفته شد.

۲- پاسخ اولیه به درمان به دو دسته تقسیم گردید: الف) پاسخ نسبی در صورتی می‌باشد که تعداد پلاکت‌ها کمتر از ۱۰۰،۰۰۰ در میلی‌متر مکعب در روز سوم درمان باشد.

ب) پاسخ کامل در صورتی است که ۳ روز پس از درمان تعداد پلاکت‌ها بالای ۱۰۰،۰۰۰ در میلی‌متر مکعب باشد.

۳) وضعیت شروع بیماری: برحسب این که علائم بیماری به صورت یک باره و ناگهانی باشد، شروع حاد و در صورتی که بیمار از حداقل ۲ هفته قبل از مراجعه علائم پتشی پورپورا و اکیموز داشته باشد، شروع بی سر و صدا (insidious onset) در نظر گرفته شد.

۴) بیمارانی که تعداد پلاکتشان در مدت ۶ ماه به بالای ۱۵۰،۰۰۰ رسید، ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورای حاد و اگر بعد از ۶ ماه به بالای ۱۵۰،۰۰۰ نرسید، ایمون ترومبوسیتوپنیک پورپورای مزمن در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه به صورت گذشته‌نگر پرونده ۱۷۰ بیمار که با تشخیص ITP در بخش هماتولوژی بیمارستان کودکان مفید در طی سال‌های ۱۳۸۷ - ۱۳۸۲ بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند و از این تعداد ۱۷ مورد به علت ترومبوسیتوپنی به علل دیگر مثل دارویی، سندرم برنارد سولیر و یا نقص پرونده از مطالعه خارج شدند. از ۱۵۳ بیمار، ۸۱ نفر (۵۲/۹٪) مذکر و ۷۲ نفر (۴۷/۱٪) مونث

معنی‌داری وجود داشت ($p=0/0001$)، طوری که $8/8\%$ کسانی که بیماری حاد داشتند، شروع بیماری را به صورت ناگهانی تجربه نمودند و $19/2\%$ آن‌ها شروع بیماریشان به صورت بی سر و صدا بود، کسانی که دچار نوع مزمن بیماری بودند، $51/9\%$ شروع ناگهانی و $48/1\%$ شروع بی سر و صدای بیماری را داشتند. بین ازمان بیماری و تظاهرات پوستی و خونریزی‌دهنده بیماری و بین اپیستاکسی و وضعیت بیماری، همراهی معنی‌داری وجود داشت طوری که در مزمن‌ها اپیستاکسی بیشتر مشاهده شد ($p=0/01$). در بیماران مبتلا به فرم حاد بیماری در $16/7\%$ و در بیماران مبتلا به فرم مزمن، بیماری در $35/6\%$ موارد اپیستاکسی مشاهده گردید.

نکته قابل توجه دیگر همراهی معنی‌دار بین گروه‌های سنی و وضعیت بیماری است، به طوری که حاد بودن بیماری در سنین زیر ۲ سال شایع‌تر از سنین بالاتر می‌باشد ($p=0/0001$). در سن زیر ۲ سال 93% فرم حاد و 7% مزمن، $2-5$ سال $67/4\%$ حاد و $32/6\%$ مزمن، $5-10$ سال $44/1\%$ حاد و $55/9\%$ مزمن و در سنین بالای ۱۰ سال $57/9\%$ حاد و $42/1\%$ مزمن بودند.

در مطالعه حاضر شروع بیماری در فصول مختلف به صورت زیر بود:

بهار ۳۷ نفر ($24/2\%$)، تابستان ۳۶ نفر ($23/5\%$)، پاییز ۲۷ نفر ($17/6\%$)، زمستان ۵۳ نفر ($34/6\%$).

در مورد سابقه عفونت ویرال در ۳ هفته قبل از شروع بیماری که اکثراً به صورت عفونت ساده دستگاه تنفسی و یا گاستروانتریت بود، ۶۴ نفر ($41/8\%$) سابقه مثبتی از عفونت ویرال داشتند.

در مورد سابقه واکسیناسیون ۶ هفته قبل از شروع بیماری، تنها ۳ نفر (2%) سابقه مثبتی داشتند.

متوسط پلاکت در اولین روز مراجعه در بیماران مورد مطالعه $19,000$ در میکرولیتر و متوسط میزان پلاکت روز سوم که شاخص پاسخ به درمان اولیه محسوب می‌گردد $140,000$ میکرو لیتر بود.

در مورد سرولوژی هپاتیت‌ها (B-C) هم چنین CMV و EBV، در هیچ کدام از بیماران بررسی شده موارد مثبتی یافت نشد.

سنی بالای ۵ سال هیچ موردی از خونریزی گوارشی یافت نشد (نمودار ۱).

تفاوت همراهی بین اپیستاکسی و سن هم معنی‌دار بود. ($p=0/001$) بدین صورت که با افزایش سن، میزان بروز اپیستاکسی بیشتر می‌شد (جدول ۱).

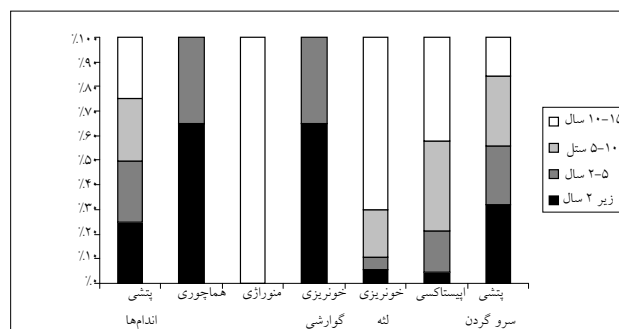
جدول ۱: شیوع اپیستاکسی در گروه‌های سنی مختلف در بیماران مورد مطالعه

گروه‌های سنی	شیوع اپیستاکسی
زیر ۲ سال	$5/3\%$
۲-۵ سال	$18/6\%$
۵-۱۰ سال	$41/2\%$
بالای ۱۰ سال	$47/4\%$

خونریزی شدید قاعدگی نیز تنها در گروه سنی بالای ۱۰ سال مشاهده شد ($p=0/001$) (نمودار ۱).

بین خونریزی از لثه و سن، همراهی معنی‌داری مشاهده شد ($p=0/001$) (نمودار ۱). بدین صورت که با افزایش سن، میزان بروز آن افزایش یافت. نتایج آن در گروه‌های سنی مختلف به صورت زیر بود:

گروه سنی زیر ۲ سال ۲ مورد ($2/5\%$)
گروه سنی زیر ۲-۵ سال ۱ مورد ($2/3\%$)
گروه سنی زیر ۵-۱۰ سال ۳ مورد ($8/8\%$)
گروه سنی بالای ۱۰ سال ۶ مورد ($31/6\%$)



نمودار ۱: مقایسه علائم بالینی بیماران مورد مطالعه در گروه‌های سنی مختلف

۹۹ نفر ($64/7\%$) شروع بیماری را به صورت ناگهانی و ۵۴ نفر ($35/3\%$) شروع بیماری را به صورت بی سر و صدا داشتند. بین نحوه شروع بیماری و ازمان آن همراهی

درمانی (پلاکت بالای ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر) در ITP حاد در ۱/۴۹٪ و در ITP مزمن در ۳/۳۳٪ مشاهده شد که در این مورد نیز تفاوت معنی داری یافت نگردید.

در مورد درمان‌های به کار رفته در بیماران، از بین ۱۵۳ بیمار، تنها ۱ بیمار (۰/۷٪) تحت نظر گرفته شد. ۱۲۳ نفر (۸۰٪) تحت درمان با کورتیکواستروئید و ۱۲۲ نفر (۷۹/۷٪) تحت درمان با IVIG قرار گرفتند. ۴۹ نفر (۳۲٪) از مبتلایان به نوع حاد تنها یک نوع درمان دارویی دریافت کرده بودند (۳۰ نفر تحت درمان با کورتیکواستروئید و ۱۹ نفر IVIG دریافت نموده بودند). کلاً ۶۸ نفر (۴۴/۴٪) درمان دارویی و ۳۵ نفر (۲۲/۹٪) بیش از ۲ دارو گرفته بودند.

مبتلایان به ITP مزمن، ۶/۶٪ تحت درمان با وین‌رو، ۴/۶٪ با ریتوکسی‌ماب، ۰/۷٪ با اینتر فرون آلفا و ۰/۷٪ اسپلنکتومی شده بودند. ۲٪ با سل سپت T، ۴/۶٪ با دانازول، ۲٪ با ایموران و ۲۲/۹٪ با سیکلوسپورین مداوا شده بودند.

بحث

در مطالعه انجام شده، ۵۲/۹٪ بیماران مذکر و ۴۷/۱٪ مؤنث بودند. در مورد شیوع جنسی در مطالعه‌های مختلف نتایج مختلفی از قبیل ارجحیت جنس مذکر در مطالعه دکتر رامیار و دکتر ارجمندی و ارجحیت جنس مؤنث در مطالعه واتر و هم چنین عدم برتری جنسی در مطالعه جاسون به چشم می‌خورد که این تفاوت می‌تواند به علت اختلاف در تعداد نمونه‌ها، مسایل جغرافیایی و مسایل نژادی باشد (۱۴، ۱۳، ۷).

در این مطالعه متوسط سن بیماران $4/42 \pm 3/9$ سال بود. متوسط سن بیماران در مطالعه جاسون ۶/۲ سال و در مطالعه واتر ۵/۸۵ سال ذکر شده است (۱).

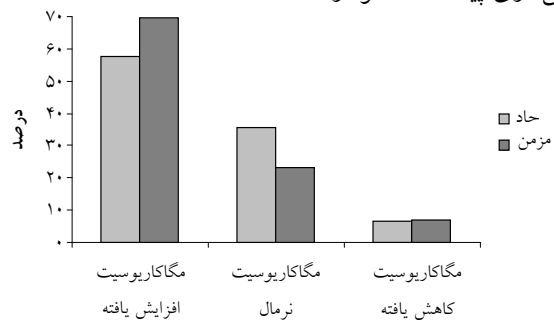
در مورد فصل شروع بیماری، ۳۴/۶٪ بیماران شروع بیماری را در فصل زمستان داشتند. در متون بررسی شده تنها در یک منبع ذکر شده که ITP در بهار شیوع بالاتری دارد (۵). این مسأله ممکن است در زمینه‌های شانس مواجهه بیشتر با ویروس‌های خاصی که در اتیولوژی ITP دخالت دارند قابل توضیح باشد.

در مورد علائم بالینی، تمام بیماران تحت مطالعه دارای

وضعیت مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان بیماران به ۳ گروه افزایش یافته (بالاتر از ۵ عدد در هرشان low power field)، نرمال (۵-۲ مگاکاریوسیت) و کاهش یافته (کمتر از ۲ عدد) طبقه‌بندی شد.

از ۱۵۳ بیمار، ۱۴۷ نفر تحت آسپیراسیون مغز استخوان قرار گرفته بودند که در ۹۰ نفر (۶۱/۲٪) مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان افزایش یافته، در ۴۷ نفر (۳۲٪) تعداد مگاکاریوسیت‌ها نرمال و در ۱۰ نفر (۶/۸٪) تعداد مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان کاهش یافته بود.

در رابطه با تعداد مگاکاریوسیت‌ها و وضعیت بیماری، در نوع حاد بیماری در ۶۰ نفر (۵۷/۷٪) تعداد مگاکاریوسیت‌ها افزایش یافته، ۳۷ نفر (۳۵/۶٪) تعداد نرمال و ۷ نفر (۶/۷٪) کاهش یافته و در نوع مزمن بیماری در ۳۰ نفر (۶۹/۸٪) تعداد مگاکاریوسیت‌ها افزایش یافته، در ۱۰ نفر (۲۳/۳٪) تعداد نرمال و در ۳ نفر (۷٪) تعداد مگاکاریوسیت‌ها کاهش یافته بود که بین تعداد مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان و وضعیت بیماری تفاوت معنی داری پیدا نشد (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه شمارش مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان در وضعیت حاد و مزمن بیماری در بیماران مورد مطالعه

از سایر متغیرهای مطالعه می‌توان به پاسخ به درمان اشاره نمود. پاسخ به درمان اولیه کامل طبق تعریف به تعداد پلاکت روز سوم بالای $100000 \mu L$ اطلاق می‌شود. از ۱۵۳ بیمار، ۶۸ نفر (۴۴/۲٪) پاسخ کامل به درمان را نشان دادند. در این مطالعه بین گروه‌های سنی و پاسخ به درمان اولیه تفاوت معنی داری وجود نداشت. هم چنین در رابطه با وضعیت بیماری و پاسخ به درمان، پاسخ کامل

پتشی و پورپورا بودند که با مطالعه دکتر ارجمندی و دکتر رامیار هم‌خوانی دارد (۱۳، ۶). توزیع پتشی و پورپورا در بدن ۵۴/۹٪، بر روی سر و گردن و قفسه سینه ۳۲/۷٪ و در اندام‌ها ۸۹/۵٪ بود. همان طوری که ذکر شد، پتشی و پورپورا در اندام‌ها بیشتر از سایر نقاط بدن بوده است که می‌تواند به علت در معرض ترومای بیشتر قرار گرفتن باشد.

بین فراوانی پتشی سر و گردن و سن، همراهی معنی‌داری یافت شد بدین مفهوم که در سن زیر ۲ سال، پتشی این ناحیه فراوانی بیشتری داشت (۰/۰۰۳ p=).

در بیماران با پتشی سر و گردن، شانس خونریزی داخل مغزی شایع‌تر است که این مسأله لزوم توجه بیشتر در این گروه سنی را یادآوری می‌کند.

بالاترین میزان خونریزی مخاطی به ایستاکسی تعلق داشت که با مطالعه دکتر رامیار و دکتر ارجمندی هم‌خوانی داشت و می‌تواند در زمینه شکننده بودن مخاط بینی و دستکاری بیشتر بینی در کودکان توجیه شود (۱۳، ۷).

۴ نفر (۲/۶٪) هم‌چوری، ۳ بیمار (۲٪) خونریزی شدید قاعدگی، ۷ بیمار (۴/۶٪) خونریزی گوارشی، ۱۲ بیمار (۷/۸٪) خونریزی از لثه و ۱ نفر (۰/۷٪) خونریزی داخل مغزی داشتند. خونریزی گوارشی در گروه سنی زیر ۲ سال شایع‌تر بود که شاید به علت سطحی بودن عروق و افزایش میزان شکنندگی عروق مخاط روده شیرخواران باشد.

میزان ایستاکسی، خونریزی از لثه و خونریزی شدید قاعدگی با افزایش سن افزایش می‌یابد (۰/۰۰۱ p=). با توجه به این که خونریزی قاعدگی تظاهر بالینی مختص سنین بالاست، افزایش میزان بروز آن قابل توجیه است.

۷۰/۸٪ از بیماران دچار نوع حاد و ۲۹/۲٪ مبتلا به ITP مزمن بودند که از این لحاظ شبیه مطالعه جاسون می‌باشد (۱).

در مطالعه حاضر بین گروه‌های سنی و وضعیت بیماری، همراهی معنی‌داری یافت شد (۰/۰۰۱ p=). هر چه سن افزایش می‌یابد شانس از زمان زیادتر می‌شود به طوری که در گروه زیر ۲ سال، ابتلا به موارد حاد بیشتر است که این مسأله مطابق با یافته‌های جاسون می‌باشد (۱).

شروع بیماری در ITP به دو صورت ناگهانی و بی سر و صدا می‌باشد که در این مطالعه در ۶۴/۷٪ شروع ناگهانی و در ۳۵/۳٪ بی سر و صدا بود. در بیمارانی که شروع بی سر و صدای بیماری را دارند، شانس مزمن شدن بیشتر است. این یافته مطابق با بررسی‌های قبلی می‌باشد و لازم است زمانی که بیماری به صورت بی سر و صدا شروع شود احتمال مزمن شدن آن را مدنظر قرار دهیم. بین شروع بیماری و ازمان آن همراهی معنی‌داری وجود داشت (۰/۰۰۱ p=).

در مبتلایان به نوع حاد، ۸۰/۸٪ شروع بیماری را به صورت ناگهانی و ۲۹/۲٪ شروع بیماری را به صورت بی سر و صدا داشتند در حالی که در نوع مزمن ۵۱/۹٪ مبتلایان شروعی ناگهانی و ۴۸/۱٪ شروع بی سر و صدای بیماری را داشتند. این نتیجه با مطالعه جاسون و زلر که در مطالعه آن‌ها قوی‌ترین عامل پیش‌بینی کننده مزمن شدن بیماری، شروع بی سر و صدای آن بوده است هم‌خوانی دارد (۲، ۱). همراهی معنی‌دار دیگری که در این مطالعه وجود دارد، همراهی بین ایستاکسی و مزمن شدن بیماری است به صورتی که در مزمن‌ها ایستاکسی بیشتر مشاهده می‌شود (۰/۰۱ p=) که این نکته هم‌سو با مطالعه جاسون است. ولی خونریزی فعال از مخاط‌ها را در نوع حاد شایع‌تر می‌داند (۱).

در مطالعه ما ۴۱/۸٪ سابقه عفونت ویرال قبل از ابتلا به ITP را داشتند. در مطالعه کوکاک (۴۸٪)، در مطالعه دکتر ارجمندی (۷۱٪) و در مطالعه دکتر رامیار (۴۸٪) بیماران سابقه عفونت ویرال داشتند (۱۵، ۱۳، ۷).

در مطالعه حاضر ۲٪ از بیماران سابقه واکسیناسیون داشتند، ۵۰٪ در مطالعه کوکاک، ۹/۳٪ در مطالعه دکتر رامیار و ۱۲/۹٪ در مطالعه دکتر ارجمندی سابقه واکسیناسیون داشتند. پایین بودن سابقه واکسیناسیون در مطالعه ما می‌تواند به علت این باشد که بیماران مورد مطالعه در طیف سنی وسیع‌تری (یک ماه تا پانزده سال) قرار داشتند.

متوسط میزان پلاکت در اولین روز مراجعه ۱۹۰،۰۰۰ میکرو لیتر بود. در مطالعه رامیار و همکاران این میزان ۱۳۰،۰۰۰ در میکرو لیتر بود (۷). در مطالعه زلر تعداد

دکتر ارجمندی با توجه به این که اکثر بیماران زیر دو سال بودند، انتخاب این گروه سنی شاید دلیل میزان بالای پاسخ به درمان باشد.

در رابطه با وضعیت بیماری از نظر حاد و مزمن بودن و پاسخ به درمان، در مطالعه ما تفاوت معنی داری یافت نشد، پاسخ یا عدم پاسخ اولیه نمی تواند معیاری برای ازمان بیماری باشد.

در مطالعه ما بین گروه های سنی و پاسخ به درمان اولیه تفاوت معنی داری وجود ندارد بدین معنی که میزان افزایش اولیه پلاکت ها به دنبال درمان در سنین مختلف تفاوت معنی دار با هم ندارند.

اغلب بیماران حاد، تحت درمان با کورتون یا IVIG قرار گرفتند، ولی در بیماران مزمن درمان های متنوعی از ۲ تا ۶ دارو استفاده شد و فقط در یک مورد اسپلنکتومی داشتیم.

مطالعه ما بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بیماران و به صورت گذشته نگر انجام شد و ما با توجه به ناقص بودن برخی پرونده ها، برخی از بیماران را از مطالعه خارج کردیم. هم چنین سابقه عفونت ویرال در بیماران فقط بر اساس شرح حال بیماران بود و بررسی سرولوژی یا PCR برای اثبات عفونت ویرال انجام نشد.

نتیجه گیری

تحقیق حاضر در مورد بیماران مبتلا به ITP نشان داد که بین تعداد مگاکاریوسیت های مغز استخوان و حاد و مزمن بودن بیماری همراهی معنی داری وجود ندارد و با وجود این که در اکثر موارد افزایش مگاکاریوسیت های مغز استخوان در بیماران مشاهده شد ولی این مسأله همیشه صادق نیست و گاهی کاهش مگاکاریوسیت ها را هم در بیماران مشاهده می کنیم. در این مطالعه برخی فاکتورهای مهمی که در ازمان بیماری دخیل بودند شامل شروع بی سر و صدای بیماری و افزایش سن بودند. پاسخ به درمان اولیه هیچ ارتباطی با حاد و مزمن بودن بیماری نداشت.

پلاکت در ۵۸٪ موارد زیر $10^9 \times 10$ ذکر شده بود (۲). در مطالعه کوکاک در دو سوم موارد تعداد پلاکت زیر $10/000 \mu L$ بود (۱۵). در بیماران ما متوسط پلاکت اولیه نسبت به مطالعه آن ها بالاتر می باشد. در این مطالعه مگاکاریوسیت های مغز استخوان در ۶۱/۲٪ افزایش یافته، در ۳۲٪ نرمال و در ۶/۸٪ کاهش یافته بودند. در منابع هم ذکر شده که تعداد مگاکاریوسیت ها در ITP همیشه افزایش یافته نمی باشد و حتی ندرتاً ممکن است کاهش یابد (۱۳)، (۱۱). در رابطه با تعداد مگاکاریوسیت ها و وضعیت بیماری از نظر حاد و مزمن بودن، در اکثر بیماران مورد مطالعه تعداد مگاکاریوسیت های مغز استخوان افزایش یافته بود ولی مواردی از کاهش مگاکاریوسیت های مغز استخوان هم دیده شد. در مورد رابطه تعداد مگاکاریوسیت ها و پاسخ به درمان در بررسی متون، مطالعه مشابهی انجام نشد و صرفاً با توجه به اطلاعات موجود، یک بررسی آماری صورت گرفت. بدیهی است که حاصل آنالیز فوق به تنهایی قابل استناد نبوده و نیاز به انجام مطالعه های آینده نگر با در نظر گرفتن این دو متغیر با هم دارد. در بررسی اوکار و همکاران به این نتیجه رسیده اند تعداد مگاکاریوسیت ها به تنهایی در ITP حاد و مزمن و گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد، این مسأله نکته حاضر را که در ITP مگاکاریوپوئز افزایش می یابد زیر سؤال می برد و حتی در برخی موارد ممکن است کاهش مگاکاریوپوئز را در ITP مشاهده کنیم و آنتی بادی هایی که بر علیه پلاکت ها ایجاد می شود باعث اثر روی ساخت و تکامل مگاکاریوسیت ها هم می شود (۶).

در مورد پاسخ به درمان، ۴۴/۲٪ بیماران با توجه به معیارهای مطالعه پاسخ کامل به درمان را نشان دادند. در مطالعه دکتر ارجمندی، ۷۴/۲٪ پاسخ کامل را نشان دادند (۱۳).

در مطالعه زاویتکوسکا از ۵۲ بیمار، ۴۰ بیمار (۷۶٪) پاسخ مناسب به درمان داده اند (۱۶). این تفاوت ها می تواند مربوط به علل مختلفی باشد مثلاً در تحقیق دکتر رامیار و

References :

- 1- Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics* 2008; 121(3): e506-12.
- 2- Zeller B, Rujon fie J. Childhood ITP in the Nordic countries epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta paediatrica* 2005; 94(2): 178-84.
- 3- Pratt EL, Tarantino MD, Wagner D, Hirsch Pescovitz O, Bowyer S, Shapiro AD. Prevalence of elevated Anti thyroid antibodies and Antinuclear antibodies in children with ITP. *Am J Hematol* 2005; 79(3): 175-9.
- 4- Kalpatthi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 8-16.
- 5- Lanzkowsky PH. *Manual of pediatrics Hematology and Oncology*. 4th ed. Burlington: Elseveire Academic Press; 2005. p. 250-63.
- 6- Uçar C, Oren H, Irken G, Ateş H, Atabay B, Türker M, *et al*. Investigation of megakaryocyte apoptosis in children with acute and chronic ITP. *Eur J Haematol*. 2003; 70(6): 347-52.
- 7- Ramyar A, Kalantari N. Clinical features and treatment responses of ITP in infants. *Acta medica Iranica* 2007; 45(6): 510-2.
- 8- Sakha K, Malekian A. The role of HBV vaccination in infantile ITP. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2006; 5 (2): 146-9.
- 9- Buchanan GR, Adix L. Current challenges in the management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cencer* 2006; 47 (5 Suppl): 681-4.
- 10- Zucker-Franklin D, Termin CS, Cooper MC. Structural changes in the megakaryocytes of patients infected with the human Immune Deficiency virus (HIV-I); *Am J Pathol* 1989; 134(6): 1295-303.
- 11- Robert McMillan, Lei Wang, Aaron Tomer, Janet Nichol, and Jeann Pistillo, Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103(4): 1364-9.
- 12- Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura--the changing therapeutic landscape. *N Engl J Med* 2006; 355(16): 1643-5.
- 13- Arjomandi Rafsanjan KH, Vossough P, Salehi S, Bayani M. Clinical features and treatment outcomes of 46 infants with ITP. *Journal of Iran university of Medical Sciences* 2005; 42 (11): 1643-5.
- 14- Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43(8): 691-702.
- 15- Koçak U, Aral YZ, Kaya Z, Oztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr* 2007; 49(3): 250-5.
- 16- Zawitkowska-Klaczynska J, Nurzyńska-Flak J, Kattski K, Kowalczyk JR. Outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura, based on original material. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2004; 59(2): 194-7.

Original Article

Immune Thrombocytopenic Purpura and relevant factors in patients in Mofid Children Hospital from 2003 to 2008

Alavi S.^{1,2}(MD), Malek F.¹(MD), Eghbali A.¹(MD), Arzanian M.T.^{1,2}(MD), Shamsian Sh.^{1,2}(MD), Azargashb E.²(PhD)

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, Mofid Children Hospital, Tehran, Iran

²Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Immune thrombocytopenic purpura is the most common cause of sudden onset of thrombocytopenia in a healthy child. The object of the present study was to determine the demographic and clinical features, underlying factors which predict chronicity of disease, and quality status of bone marrow megakaryocytes of children with ITP .

Materials and Methods

We conducted a 5-year retrospective study on children with a diagnosis of ITP in Mofid Children Hospital from 2003 to 2008. Data were analysed by using SPSS software.

Results

Forty seven point one and 52.9% of 153 patients with ITP were female and male, respectively. The mean age was 4.42 ± 3.9 years (age range within 0.08-15 yrs). Among the patients, 70.8% had acute ITP and 29.2% chronic ITP. Distribution rates of petechiae and purpura over the patients' body were 54.9%, 32.7%, and 89.5% in head and neck, in trunk, and on extremities, respectively. There was a statistically significant correlation between age and epistaxis. In our study, 41.8% of patients had history of viral infection three weeks prior to presentation. The median platelet count was 19000/ μ l. A total of 147 cases underwent bone marrow aspiration in 61.2% of whom megakaryocyte count faced an increase, in 32% showed to be normal and in 6.8% on the contrary faced a decrease.

Conclusions

In our study, no correlation was found either between megakaryocyte counts and acute or chronic ITP or between treatment response and chronicity. Insidious onset was the strongest predictor of chronic disease.

Key words: Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic, Child, Bone Marrow, Blood Platelets
Sci J Iran Blood Transfus Org 2009; 6(3): 165-173

Received: 26 Apr 2009

Accepted: 6 Oct 2009

Correspondence: Alavi S., MD. Associate Professor of Pediatrics Hematology and Oncology, Mofid Children Hospital, Tehran, Iran.
P.O.Box: 15468-15514, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22227021; Fax : (+9821)22220254
E-mail: samin_alavi@yahoo.com