

## درمان موفقیت آمیز ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا مقاوم به درمان با رتوکسی ماب، یک مونوکلونال آنتی بادی

دکتر محمد پدرام\*<sup>۱</sup>، دکتر افشین فتحی<sup>۲</sup>

### خلاصه

بیشتر موارد ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا به وجود یک اتوآنتی بادی علیه ADAMTS13 که یک متالوپروتئاز شکنده مولتی مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون ویلبراند می باشد نسبت داده می شود. تجمع مولتی مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون ویلبراند و پلاکت ها در عروق باعث آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیکی شده و آن هم نهایتاً منجر به کاهش خون رسانی به ارگان ها می شود. بیشتر بیماران به تعویض پلاسما با جایگزینی متالوپروتئاز کاهش یافته و خارج کردن مهارکننده های موجود در گردش خون پاسخ می دهند. با این حال تعدادی از بیماران (۲۰-۱۰٪) ممکن است تنها به تعویض پلاسما پاسخ ندهند، بنابراین امروزه توجه به استفاده از رتوکسی ماب که یک مونوکلونال آنتی بادی علیه B-cell و تضعیف کننده جدید سیستم ایمنی است معطوف شده است. بیمار معرفی شده در مقاله حاضر یک پسر دوازده ساله مبتلا به TTP شدید و مقاوم به درمان با تعویض پلاسما مکرر و دوز بالای کورتیکواستروئید است که با اضافه کردن رتوکسی ماب به رژیم درمانی پاسخ بالینی داده و بیماری وی کنترل شده است. بنابراین در درمان TTP مقاوم به درمان استفاده از رتوکسی ماب به همراه تعویض پلاسما می تواند مفید واقع شده و پاسخ بالینی طولانی مدت ایجاد کند.

واژه های کلیدی: ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا، درمان، رتوکسی ماب

۱-استاد، فوق تخصص بیماری های خون و سرطان کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز ۲-دستیار فوق تخصصی بیماری های خون و سرطان

کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

\* نویسنده مسؤل، آدرس: مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی، اهواز • آدرس پست الکترونیک: m\_pedram\_2007@yahoo.com

پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۳/۲۰

دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱/۲۴

## مقدمه

ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورایا یا TTP (Thrombotic thrombocytopenic purpura) سندرمی است که به دلیل تجمع مولتی‌مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون‌ویلبرانند یا UL-VWF (ultralarge von willebrand factor) و پلاکت‌ها در داخل عروق و ایجاد میکروآنژیوپاتییک همولیتیک آنمی در نتیجه کمبود متالوپروتئاز ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin-like domain) که یک شکننده مولتی‌مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون‌ویلبرانند می‌باشد به وجود می‌آید. قبل از پیدایش راه‌های درمانی، TTP یک بیماری کشنده بوده و بیشتر از ۹۰٪ مرگ و میر داشت ولی با استفاده از تعویض پلاسما به یک بیماری قابل درمان تبدیل شده است (۱ و ۲). با این حال مواردی از TTP به تعویض پلاسما مقاوم بوده و تهدیدکننده حیات بیمار می‌باشد، چرا که هنوز راه درمانی مناسب برای این موارد ارائه نشده است (۳).

امروزه برای درمان موارد TTP مقاوم به تعویض پلاسما که ۲۰-۱۰٪ موارد را شامل می‌شود، توجه به استفاده از رتوکسی‌مب که یک مونوکلونال آنتی‌بادی علیه CD20 است جلب شده است (۴).

از آن جایی که اندازه‌گیری متالوپروتئاز ADAMTS13 و مهارکننده آن در هر آزمایشگاهی مقدور نمی‌باشد تعیین دقیق نوع TTP معمولاً مقدور نبوده و این قضیه برنامه‌ریزی درمانی، برای درمان موارد مقاوم را مشکل‌تر می‌نماید.

## گزارش مورد

بیمار پسر دوازده ساله‌ای است که بدون سابقه خاصی با استفراغ شدید، درد پهلو و پتشی و پورپورا و پررنگ شدن ادرار مراجعه کرد. هنگام پذیرش علائم حیاتی بیمار طبیعی بود و در معاینات انجام شده غیر از پتشی و پورپورا یافته خاصی نداشت. کبد وطحال قابل لمس نبوده و لنفادنوپاتی

هم نداشت. در شمارش سلولی به‌عمل آمده بیمار دچار ترومبوسیتوپنی شدید و آنمی بود و با تشخیص اولیه TTP متیل پردنیزولون و IVIG جهت از دست ندادن وقت برای وی شروع شد.

در آزمایشات تکمیلی، آسپیراسیون مغز استخوان بیمار، فعال گزارش شد و در اسمیر خون محیطی بیمار هلمنت سل (Helment)، شیسیتوسیت (Schistocytes)، گلبول‌های قرمز قطعه‌قطعه شده و اشکالی شبیه سیکل سل مشاهده گردید و در ادرار بیمار پروتئینوری، هموگلوبینوری، هماجوری و کست هیالین گزارش شد. امکان اندازه‌گیری متالوپروتئیناز ADAMTS13 و مهارکننده آن وجود نداشت و به‌علت نداشتن علائم عصبی و تب موارد تشخیصی برای تشخیص TTP کافی نبود. روز دوم بستری سیکل پرب منفی، الکتروفورز هموگلوبین طبیعی، تست کومبس منفی و آنزیم‌های کبدی طبیعی گزارش شد. در سونوگرافی، افزایش اکوی پارانشیم کلیه‌ها تا گرید ۱ داشت و در سایر آزمایشات به‌شرح زیر بود:

BUN=91mg/dl	Cr=1.1mg/dl	ESR=25mm/1h
Retic=1.2%	ASO=2+	CRP=2+
RF=Neg	G6PD=Nor	LDH=3221u/l
Hb=7.2g/dl	WBC=6.6×10 <sup>3</sup>	RBC=2.9×10 <sup>6</sup> /ml
MCV=78fl	PLT=23 ×10 <sup>3</sup> /U1	TBil=3.9mg/dl

با توجه به آزمایشات، به‌خاطر وجود شیسیتوسیت و هلمنت سل و گلبول‌های قرمز قطعه‌قطعه شده در لام خون محیطی و افت پلاکت و هموگلوبین، ادرار فعال، افزایش اکوی پارانشیم کلیه، عدم وجود تب و علائم عصبی برای بیمار سندروم همولیتیک اورمییک (HUS: Hemolytic-Uremic Syndrome) مطرح شد. ولی به دلیل سن بالا و عدم کاهش حجم ادرار و عدم افزایش واضح در میزان اوره و کراتینین تشخیص HUS تا حدودی زیر سؤال رفت. تا این که روز پنجم بستری بیمار دچار تشنج و افت سطح هوشیاری شد و با ظاهر شدن علائم عصبی با تشخیص

هموگلوبین به ۷/۷ و طی ۴۸ ساعت پلاکت به ۸۹۰۰۰ و هموگلوبین به ۱۰ و طی ۷۲ ساعت پلاکت به ۱۴۳۰۰۰ و هموگلوبین به ۱۱/۴ افزایش پیدا کرد. بیمار برای دریافت دوز دوم مراجعه نکرد ولی در مراجعه دو هفته بعد از قطع درمان پلاکت ۲۴۳۰۰۰ بود و در مراجعات بعدی طی شش ماه کنترل افت پلاکت نداشت.

### بحث

TTP سندرمی است با تجمع برگشت پذیر پلاکت در عروق کوچک که باعث کاهش خون‌رسانی در اعضای مختلف می‌شود. دو نوع عمده TTP وجود دارد که نوع اول حاد و اکتسابی بوده و به دو زیر گروه خودبخودی (Idiopathic) و ثانویه در زمینه مصرف دارو، عفونت و سایر علل تقسیم می‌شود. نوع دوم مزمن، ارثی و عودکننده می‌باشد. در حالت عادی مولتی مرهای خیلی بزرگ UL-VWF از اندوتلیوم عروق تولید می‌شوند و توسط متالوپروتئاز ADAMTS 13 به مولتی مرهای کوچک‌تر شکسته می‌شود. در صورت ایجاد موتاسیون در ژن ADAMTS 13 در نوع ارثی، یا ایجاد اتوآنتی‌بادی از نوع IgG علیه ADAMTS 13 در نوع اکتسابی و یا به علل ناشناخته در نوع خودبخودی سطح پلاسمایی ADAMTS 13 پایین آمده و در نتیجه مولتی مرهای خیلی بزرگ UL-VWF تجمع پیدا می‌کنند و این تجمع پلاکتی در داخل عروق و آنمی همولیتیک میکروانژیوپاتیک ایجاد می‌شود (۵).

میزان بروز TTP ۴-۱ در ۱,۰۰۰,۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود و در خانم‌ها شایع‌تر بوده و نسبت مرد به زن دو به سه می‌باشد. اگر چه TTP در کودکان هم دیده می‌شود ولی پیک سنی آن ۴۰-۳۰ سال می‌باشد (۶). علائم عمده TTP شامل: آنمی همولیتیک میکروانژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی، علائم عصبی، تب و اختلالات کلیوی می‌باشد. درمان اصلی

نهائی TTP بعد از تعیبه کاتتر ساب‌کلاوین برای بیمار تعویض پلاسما با حجم ۵۰۰ سی‌سی در روز شروع شد. تشنج با فنی‌توین کنترل و CTscan مغزی، طبیعی گزارش شد.

روز دهم درمان بیمار دچار افزایش PT, PTT شد. و به دلیل عدم اصلاح آن با دریافت FFP (Fresh frozen plasma) با احتمال کمبود فیبرینوژن تحت درمان با کرایوپرسیپیتایت قرار گرفته و PT, PTT اصلاح شد. این مسأله در طی یک ماه بستری سه بار تکرار گردید. در اواخر هفته دوم بستری بیمار مجدداً دچار سردرد شدید و استفراغ جهنده شد که CTscan مغزی شد که باز هم طبیعی بود.

در هفته سوم بیمار دچار اسهال شدید و تب شده که با مترونیدازول کنترل گردید. در طی بستری بیمار کلاً کاهش حجم ادرار و افزایش BUN, Cr به طور واضح نداشت و حجم کراتینین بیست و چهار ساعته در محدوده طبیعی بود ولی در عوض بیمار مرتب دچار افت هموگلوبین و پلاکت شد که حداکثر افت پلاکت تا ۳۰۰۰ و حداکثر افت هموگلوبین تا ۳/۸ رسید که تهدیدکننده حیات بیمار بود. از هفته سوم به ناچار به بیمار با احتیاط خون و پلاکت تزریق گردید ولی مؤثر واقع نشد به طوری که بیمار تقریباً روزانه پلاکت و خون دریافت می‌کرد. از هفته چهارم با شک به ایجاد آلوایمونیزیشن (Alloimmunization) متیل پردنیزولون به صورت پالس بیست میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه شروع شد ولی میزان پلاکت بین سه تا دوازده هزار نوسان داشت و بهبودی واضح گزارش نشد.

از اواخر هفته چهارم به دلیل تداوم تعویض پلاسما تا شانزده جلسه و عدم افزایش پلاکت و هموگلوبین برای بیمار یک دوز رتوکسی‌مب به میزان ۳۷۵ میلی‌گرم به ازای سطح بدن انفوزیون شد. طی ۲۴ ساعت پلاکت به ۶۰۰۰۰ و

۲۵ بیمار از ۲۶ بیمار مقاوم به درمان‌های معمول بهبودی طولانی مدت داشته‌اند. علاوه بر آن این دارو به‌عنوان داروی پیشگیری‌کننده در موارد عود مکرر به دلیل وجود مداوم آنتی‌بادی علیه ADAMTS 13 به کار می‌رود (۷).

اگر چه رتوکسی‌مب آنتی‌بادی تولید شده را از بدن خارج نمی‌کند، ولی با تضعیف سلول‌های CD20 B مثبت باعث کاهش تولید بعدی آنتی‌بادی و کنترل بیماری می‌شود. تعویض پلاسما بلافاصله بعد از تزریق رتوکسی‌مب ممکن است مانع تأثیر کامل دارو شود (۴).

در یک گزارش بیماری ۱۹ ماه عود مکرر TTP داشته است و با وجود استفاده از تعویض پلاسما، طحال‌برداری، سیکلوسپورین، کورتیکواستروئید و وینکریستین بهبودی پیدا نکرده ولی بعد از درمان با رتوکسی‌مب و سیکلوفسفامید طی ۱۳ ماه کنترل نیاز به درمان نداشته است (۸).

در بیمار معرفی شده با وجود عدم امکان اندازه‌گیری سطح پلاسمایی ADAMTS13 و مهارکننده آن، به دلیل عدم پاسخ به درمان با تعویض پلاسما و کورتیکواستروئید به مدت یک ماه و افت شدید پلاکت و هموگلوبین در حد تهدیدکننده حیات، برای نجات جان بیمار با در نظر گرفتن احتمال وجود آنتی‌بادی علیه متالوپروتیناز 13 ADAMTS از رتوکسی‌مب استفاده شد. طی چند روز پلاکت و هموگلوبین بیمار افزایش پیدا کرد و حداقل طی شش ماه کنترل بیمار با وجود عدم دریافت دوزهای بعدی رتوکسی‌مب، عود نداشت.

### نتیجه‌گیری

در درمان TTP مقاوم به درمان در صورتی که عامل کاهش ADAMTS 13 وجود مهارکننده باشد می‌توان از رتوکسی‌مب به همراه تعویض پلاسما استفاده کرد و در

TTP تعویض پلاسما می‌باشد، که به میزان ۸۰-۵۰٪ مؤثر است. با تعویض پلاسما علاوه بر جایگزینی ADAMTS 13 آنتی‌بادی علیه ADAMTS 13 نیز از بدن خارج می‌شود و در نتیجه در اکثر موارد به تزریق پلاسما ارجحیت دارد. به‌عنوان درمان کمکی از آسپرین، دیپیریدامول و کورتیکواستروئید نیز می‌توان استفاده کرد. بعد از اتمام درمان در ۸۲-۲۹٪ موارد بیماری عود می‌کند و ادامه درمان با داروهایی نظیر آسپرین یا تعویض پلاسما به صورت متناوب در پیشگیری از عود مؤثر نبوده است (۵). داروهای نظیر وینکریستین، سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و انجام طحال‌برداری به صورت سیستمیک بررسی نشده است. درمان با رتوکسی‌مب با دوز ۳۷۵ میلی‌گرم به ازای سطح بدن به صورت هفتگی به مدت ۸-۲ هفته در مواردی که سایر اقدامات مؤثر نبوده در درمان TTP مقاوم به درمان موفقیت‌آمیز بوده است. رتوکسی‌مب باعث افزایش سطح ADAMTS 13 و کاهش مهارکننده آن در صورتی که وجود داشته باشد (نوع ثانویه) می‌شود. بعد از شروع رتوکسی‌مب تا زمانی که نیاز باشد تعویض پلاسما ادامه پیدا می‌کند (۶).

در یک گزارش دو بیمار که TTP مقاوم به درمان داشته‌اند و به تعویض پلاسما و دوز بالای کورتیکواستروئید و وینکریستین جواب نداده‌اند به صورت موفقیت‌آمیز با رتوکسی‌مب و ادامه تعویض پلاسما درمان شده‌اند (۳).

رتوکسی‌مب یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه CD20 می‌باشد و به صورت پایدار باعث کاهش عملکرد B cell می‌شود. این دارو به صورت واضح، درمان بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو CD20 مثبت را بهبود بخشیده است و هم‌چنین در درمان TTP مقاوم به درمان در مواقعی که به دلیل وجود آنتی‌بادی علیه ADAMTS 13 میزان ADAMTS 13 کاهش شدید داشته، به کار رفته است، و در یک مطالعه،

رتوکسی ماب علاوه بر تعویض پلاسما برای کنترل بیماری و ایجاد پاسخ طولانی مدت، پیشنهاد می شود.

ADAMTS13 صورتی که امکان اندازه گیری سطح پلاسمایی و مهارکننده آن وجود نداشته باشد و TTP شدید و مقاوم به درمان و تهدیدکننده حیات بیمار باشد، درمان با

## Successful Treatment of Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Rituximab, a Monoclonal Antibody: a Case Report

Pedram M., M.D.<sup>1\*</sup>, Fathi A., M.D.<sup>2</sup>

1. Professor of Pediatric Hematology and Oncology, Research Center of Thalassemia and Hemoglobinopathies, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

2. Pediatric Hematology and Oncology Fellowship, Shafa Hospital, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

\* Corresponding author, e-mail: m\_pedram\_2007@yahoo.com

(Received 13 April 2009

Accepted 10 June 2009)

### Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is mostly attributed to the presence of an autoantibody against ADAMTS-13, a metalloprotease that degrades ultralarge von Willebrand protein multimers. Accumulation of vWF multimers and systemic platelet aggregation lead to microangiopathic thrombosis, hemolytic anemia, and end-organ ischemia. Most patients respond to therapeutic plasma exchange (TPE), which replaces the missing protease and removes the circulating inhibitor. However, some cases (10%-20%) might not respond to TPE alone, and, therefore, interest has been aroused to use the novel immunosuppressive anti-B-cell antibody, rituximab. We report a 12-year old male patient with severe TTP refractory to multiple courses of plasmapheresis and high-dose steroid treatment in whom the combined use of daily plasma exchange and rituximab was associated with clinical resolution of active TTP, and we discuss the benefits and possible timing of combined therapy. Rituximab used with plasma exchange can lead to sustained clinical remission in patients with refractory autoimmune TTP.

**Keywords:** Thrombotic thrombocytopenic purpura, Treatment, Rituximab

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2009; 16(4):399-401

### References

- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome? *Blood* 2000; 96(4): 1223-9.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura Canadian Apheresis Group. *N Eng J Med* 1991; 325(6): 393-7.
- Chemnitz J, Draube A, Scheid Ch, Staib P, Schulz A, Diehl v, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* 2002; 71(2): 105-8.
- Darabi K, Berg AH. Rituximab can be combined with daily plasma exchange to

- achieve effective B-cell depletion and clinical improvement in acute autoimmune TTP. *Am j Clin Pathol* 2006; 125(4): 592-7.
5. Wilson D.B. Acquired Platelet Defects. In: Nathan D.G, Orkin, SH,Look AT, Ginsburg D(editors). Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Pennsylvania, Saunders, 2003; P1615.
  6. Lanzkowsky PH, Lipton J, Render A, Sahdev I, Shende A, Arkin S, et al. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Disorders of Platelets, 4<sup>th</sup>ed., San Diego, ELSEVIER, 2005;PP266-8.
  7. Fakhouri F, Deroure B. Hummel A/A New Treatment For TTP/Nephrol Dial Transplant. 2002; 21: 577-9.
  8. Zheng X, pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE,Blinder MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann intern Med* 2003; 138(2); 105-8.