

2-1-1998

## Intravenous immunoglobulin in pediatric practice

P. Seksun

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Seksun, P. (1998) "Intravenous immunoglobulin in pediatric practice," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 42: Iss. 2, Article 1.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol42/iss2/1>

This Editorial is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

# Intravenous immunoglobulin ในกุมารเวชปฏิบัติ (Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Practice)

ปัญญา เสกสรรค์

Intravenous immunoglobulin (IVIg) เป็นยาที่มีพัฒนาการในการผลิตมาเป็นเวลานานเกือบ 20 ปี ปัจจุบันเกณฑ์มาตรฐานของ IVIg ที่ดี มีคุณสมบัติดังนี้คือ มี spectrum ของ antibody กว้าง (มาจากผู้บริจาค > 1,000 ราย) มี half life ยาว (เกิน 20 วัน) มี IgG subclass ครบทุกส่วนและเป็นปริมาณส่วนใหญ่ของ Immunoglobulin ที่มีอยู่ (> 90 %) มี IgA น้อย ปลอดภัยต่อโรคและสิ่งแปลกปลอมทุกประเภท มีผลข้างเคียงจากการใช้น้อย นอกจากนั้นยาควรละลายง่ายถ้าเป็นชนิดผง และที่สำคัญที่สุดคือ ราคาควรจะไม่แพง<sup>(1)</sup>

โรคในเด็กที่ยานี้มีบทบาทในการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ โรคเกร็ดเลือดต่ำชนิด Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP),<sup>(2)</sup> โรค Kawasaki disease<sup>(3)</sup> ซึ่งเป็นโรคที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุ แต่จะพบมีการอักเสบของเส้นเลือดในร่างกาย โดยเฉพาะที่สำคัญที่เส้นเลือดหัวใจ (coronary artery), โรค Infection Associated Hemophagocytic Syndrome (IAHS)<sup>(4)</sup> ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่มีอาการจาก reactive histiocyte, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องทั้งชนิดเป็นแต่กำเนิด<sup>(5)</sup> และชนิดที่เกิดภายหลัง เช่น AIDS<sup>(6)</sup> หรือผู้ป่วยหลังการ

ปลูกถ่ายไขกระดูก,<sup>(7)</sup> โรคในกลุ่มที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อและเส้นประสาท<sup>(8)</sup> เช่น Guillain Barre Syndrome, dermatomyositis หรือ polymyositis, myasthenia gravis นอกเหนือจากนั้นยังพบมีการใช้รักษาผู้ป่วยโรค Collagen disease (SLE, Rheumatoid arthritis),<sup>(9)</sup> autoimmune hemolytic anemia<sup>(10)</sup> และโรคหัด<sup>(11)</sup> ที่รักษาไม่ได้ผลด้วยวิธีการปกติ (conventional treatment)

โรค ITP เกิดขึ้นเนื่องจากมีภูมิคุ้มกันต่อต้านต่อเกร็ดเลือดและทำให้เกร็ดเลือดมีอายุสั้น ถูกทำลายโดย RE cells อย่างรวดเร็ว ปกติแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute) และชนิดเรื้อรัง (chronic) ในเด็กมักเป็นชนิดเฉียบพลันคือเกิดตามหลังจากติดเชื้อไวรัสซึ่งมักจะหายได้ในเวลาไม่เกิน 6 เดือนในผู้ป่วยร้อยละ 70<sup>(12)</sup> การรักษามักจะจำเป็นในกรณีที่มีอาการเลือดออกมากหรือเกร็ดเลือดต่ำมากโดยเฉพาะต่ำกว่า 30,000/mm<sup>3</sup> เดิมนิยมใช้ corticosteroid เป็นยามาตรฐาน<sup>(13)</sup> แต่เนื่องจากยานี้มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก จึงหันมาใช้ IVIg ในการรักษามากขึ้น ซึ่งกลไกการทำงานของ IVIg ในโรค ITP คือแย่งจับตำแหน่ง Fc receptor ที่ RE cells ทำให้ platelet ที่มี antibody

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไม่ถูกทำลายนอกเหนือจากนั้นยังช่วยยับยั้งการเกาะของ antibody ที่ receptor ตำแหน่ง GPIIb/IIIa บนเกร็ดเลือด<sup>(14)</sup> บทบาทของ IVIg ยังมีในผู้ป่วยเด็กที่เป็น chronic ITP เพราะโดยข้อมูลปัจจุบันพบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 40-79% ที่อาจหายได้เองโดยไม่ต้องตัดม้าม แต่ต้องรอเวลาเป็นเดือนจนถึง 20 ปี<sup>(15)</sup> IVIg จะมีบทบาทในการรักษาระดับของเกร็ดเลือดเพื่อหลีกเลี่ยงการตัดม้าม ข้อดีของ IVIg ใน ITP ยังพบว่าทำให้จำนวนเกร็ดเลือดเพิ่มได้อย่างรวดเร็วกว่ายาอื่น แม้เทียบกับ Anti D ที่มีการนำมาใช้ในปัจจุบัน<sup>(16)</sup> จึงมีประโยชน์ในการเตรียมผู้ป่วยสำหรับการผ่าตัดอีกด้วย มีรายงานว่าการให้ IVIg แต่เริ่มแรกในผู้ป่วย acute ITP ในเด็กจะช่วยทำให้โอกาสเกิด chronic ITP ลดลง<sup>(17)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการตอบสนองของเกร็ดเลือดผู้ป่วยต่อการให้ IVIg สามารถใช้พยากรณ์ผลของการตัดม้ามในผู้ป่วย ITP ว่าจะดีหรือไม่ หากการตอบสนองไม่ดีผลการตัดม้ามจะไม่ดีไปด้วย<sup>(18)</sup> ปัจจุบันมีแนวโน้มทดลองใช้ IVIg ขนาดต่ำมารักษา ITP ซึ่งผลที่ได้น่าสนใจ อาจสามารถลดขนาดยาทำให้ค่าใช้จ่ายถูกลงในอนาคต<sup>(19)</sup>

Kawasaki disease มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า mucocutaneous lymph node syndrome โรคนี้พบได้บ่อยพอสมควรในผู้ป่วยเด็ก เป็นโรคที่ไม่ทราบสาเหตุ แต่พบว่าการอักเสบของหลอดเลือดทั่วร่างกาย การวินิจฉัยอาศัยอาการทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ ไข้เกิน 5 วัน ตาแดง ปากแตกลอก ลิ้นเป็น strawberry มือเท้าลอก มีผื่นตามตัว ต่อมทอนซิลที่คอโต โดยอาการดังกล่าวไม่สามารถอธิบายได้ด้วยโรคอื่น<sup>(20)</sup> อาการแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคนี้คือ ความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจซึ่งมักจะเกิดหลังวันที่ 10 ของโรค การรักษาในปัจจุบันแนะนำให้ ASA ร่วมกับ IVIg พบว่า IVIg สามารถซ่อมแซมภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติในร่างกายของผู้ป่วยได้หลายอย่าง<sup>(21)</sup> ทำให้โอกาสเกิดหลอดเลือด

หัวใจผิดปกติลดลง<sup>(22)</sup> ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การให้ IVIg 4 วัน ขนาดต่ำเทียบกับการให้ IVIg ครั้งเดียว ขนาดสูง ผลการป้องกันหลอดเลือดหัวใจจะดีกว่าในกลุ่มที่ให้ครั้งเดียว<sup>(23)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดยา IVIg ที่เหมาะสมไม่ควรเกิน 2 กรัม/น้ำหนักกิโลกรัม และควรให้ยาก่อนวันที่ 9 ของโรค จะได้ผลในการป้องกันโรคหัวใจได้ดีกว่า<sup>(24)</sup>

IAHS เป็นกลุ่มโรคที่มีการสะสมของเซลล์ histiocyte ตามอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย มักเกิดภายหลังการติดเชื้อบางชนิดที่สำคัญคือ เชื้อไวรัส ผู้ป่วยมักมาด้วยไข้ ม้ามโต ตัวเหลือง ต่อมทอนซิลโต ซีด เลือดออกง่าย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมักพบมีเม็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) ร่วมกับการทำงานของตับผิดปกติ Triglycerides และ fibrinogen ต่ำ การวินิจฉัยโรคมักอาศัยผลชิ้นเนื้อที่สะดวกคือจากไขกระดูก จะพบมี histiocytes ที่เป็น mature form มี hemophagocytic activity สูง คือกินเม็ดเลือดทุกชนิด<sup>(25)</sup> การรักษาโรคนี้ควรหาและรักษาการติดเชื้อต้นเหตุถ้าทำได้ นอกเหนือจากนั้นคือการรักษาประคับประคองอื่นๆ มีรายงานการใช้ IVIg อย่างเดียวหรือ IVIg ร่วมกับ immunosuppressive drug อื่น เช่น Etoposide และ steroid มารักษา สามารถช่วยลดอัตราการตายของโรคนี้จากร้อยละ 80-90 เหลือร้อยละ 50<sup>(26)</sup>

สำหรับการใช้ IVIg ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิด primary ที่มี humoral immunity ผิดปกติ มีเป้าหมายเพื่อทดแทน IgG แก่ผู้ป่วยเป็นการลดการติดเชื้อ ตัวอย่างเช่น Bruton agammaglobulinemia, severe combined immunodeficiency, Wiskott aldrich syndrome เป็นต้น<sup>(5)</sup> แต่ห้ามให้ IVIg ในผู้ป่วยขาด IgA สำหรับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบ acquired โดยเฉพาะผู้ป่วยติดเชื้อ HIV การให้ IVIg จะมีประโยชน์ นอกเหนือจากลดและป้องกันการ

ติดเชื้อทั่วไปแล้วยังจะใช้รักษาภาวะเกร็ดเลือดต่ำ การติดเชื้อ cytomegalovirus และ parvovirus B19<sup>(6)</sup> ซึ่ง virus ตัวทำยนี้เป็นสาเหตุของภาวะซีดเรื้อรัง กรณีผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกมีประโยชน์ช่วยป้องกันภาวะ graft versus host disease<sup>(7)</sup> อีกด้วย

จะเห็นได้ว่า บทบาทของ IVIg ในผู้ป่วยเด็กจะมีมากในโรค 4 กลุ่มที่กล่าวมาเป็นส่วนใหญ่ การเลือกใช้คงต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมและความจำเป็นในผู้ป่วยแต่ละกรณี โดยเฉพาะต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยเทียบกับผลที่จะได้รับอีกทั้งระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นด้วย แต่โดยรวม IVIg จัดเป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยเด็ก และด้วยกลไกการออกฤทธิ์ในโรค immune ที่หลากหลาย<sup>(27)</sup> น่าจะมีบทบาทมากยิ่งขึ้นในอนาคต

### อ้างอิง

1. Stiehm ER. Human gammaglobulins as therapeutic agents. *Adv Pediatr* 1988; 35: 1-72
2. Sadowitz D, Souid AK, Terndrup TE. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: recognition and management. *Pediatr Emerg Care* 1996 Jun; 12(3): 222-7
3. Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Adv Pediatr* 1991; 38: 51-74
4. Goulder P, Seward D, Hatton C. Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child* 1990 Nov; 65(11): 1275-7
5. Rosenblatt HM. Primary immunodeficiency disorders and the rational use of intravenous immunoglobulin. *Semin Pediatr Infect Dis* 1992 Jul; 3(3): 150-5
6. Mofenson LM, Shearer WT. The use of intravenous immunoglobulin in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 1992 Jul; 3(3): 157-66
7. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ. A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996 Feb; 2(1): 44-53
8. van der Meche FG, van Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1997 Feb; 20(2): 136-47
9. Klassen LW, Calabrese LH, Laxer RM. Intravenous immunoglobulin in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996 Feb; 22(1): 155-73
10. Otheo E, Maldonado MS, Munoz A, Hernandez-Jodra M. High-dose intravenous immunoglobulin as single therapy in a child with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1997 Sep-Oct; 14(5): 487-90
11. Vrugt B, Wilson S, van Velzen E, Bron A, Shute JK, Holgate ST, Djukanovic R, Aalbers R. Effects of high dose

- intravenous immunoglobulin in two severe corticosteroid insensitive asthmatic patients. *Thorax* 1997 Jul; 52(7): 662-4
12. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. *Am Fam Physician* 1996 Dec; 54(8): 2437-47,2451-2
  13. Souid AK, Sadowitz PD. Acute childhood immune thrombocytopenic purpura. Diagnosis and treatment. *Clin Pediatr* 1995 Sep; 34(9): 487-94
  14. Kurtzberg J, Stockman JA. 3<sup>rd</sup>. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr* 1994; 41: 111-34
  15. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996 Jun; 43(3): 757-72
  16. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, Milner R, Ali K, Barnard D. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994 Sep 10; 344 (8924): 703-7
  17. Blanchette V, Luke B, Andrew M, Sommerville - Nielsen S, Barnard D, de Veber B, Gent M. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993 Dec; 123 (6): 989-95
  18. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1997 May 22; 336(21): 1494-8
  19. Warrier I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-Dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 May-Jun; 19(3): 197-201
  20. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993 May; 87(5): 1776-80
  21. Arav-Boger R, Assia A, Jurgenson U, Spirer Z. The immunology of Kawasaki disease. *Adv Pediatr* 1994; 41: 359-67
  22. Hsu CH, Chen MR, Hwang FY, Kao HA, Hung HY, Hsu CH. Efficacy of plasmin-treated intravenous gamma - globulin for therapy of Kawasaki syndrome. *Pediatr Inf Dis J* 1993 Jun; 12(6): 509-12
  23. Fong KJ, Kaplan SL. The use of intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *Semin Pediatr Infect Dis* 1992 Jul; 3(3):

174-8

24. Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K, Yashiro M. Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997 Jan-Feb; 18(1): 9-23
25. Henter JI, Ehnder G, Ost A. Diagnostic guidelines of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991 Feb; 18(1):29-33
26. Chen RL, Lin DT, Su JJ, Huang LM, Lee PI, Hseih KH, Lin KS, Lee Cy. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995 Feb; 89(2):282-90
27. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix - Desmazoo S, Leranc C, Desai R. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol* 1996 May; 104 Suppl 1: 3-9