

소아 특발혈소판감소자색반병에서 면역글로불린 투여 후 호중구수치의 변화

부산대학교 의과대학 소아과학교실

박준영 · 박지애 · 박성식 · 임영탁

Change of neutrophil count after treatment of intravenous immunoglobulin in children with idiopathic thrombocytopenic purpura

Jun Young Park, M.D., Ji Ae Park, M.D., Seong Shik Park, M.D. and Young Tak Lim, M.D.

Department of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose : The aim of this study was to investigate the incidence and course of neutropenia following intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).

Methods : From January 2001 to June 2006, fifty-four patients with ITP were enrolled in this study. Forty-two of 54 patients were treated with IVIG, while the other 12 were treated with anti-D immunoglobulin (Anti-D Ig). Post-treatment absolute neutrophil counts (ANC) were compared between patients who received IVIG and those who received Anti-D Ig. Comparison of post-treatment ANC between patients who treated with two different IVIG regimens (400 mg/kg/day for 5 days and 1 g/kg/day for 2 days) was also performed.

Results : Pretreatment ANC were not significantly different between the two treatment groups. After treatment with IVIG, 32 out of 42 patients (76.2%) showed more than 50% decrease of ANC from the baseline. On the other hand, only 2 out of 12 patients (16.7%) showed more than 50% decrease of ANC from the baseline after treatment Anti-D Ig. No significant difference was observed in the decline of ANC between the first IVIG treatment (42 patients) and repeated IVIG treatment groups (7 patients). There was no statistical difference in post-treatment ANC between patients who treated with two different IVIG regimens. The neutropenia induced by IVIG had resolved spontaneously in 38 out of 39 patients (97%) after several days.

Conclusion : Neutropenia following IVIG administration may not be an uncommon finding in children with ITP. It seems to be transient and self limited. (Korean J Pediatr 2008;51:204-208)

Key Words : Neutropenia, Intravenous immunoglobulin, Idiopathic thrombocytopenic purpura

서 론

특발혈소판감소자색반병(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)은 소아에 있어 혈소판감소자색반병의 가장 흔한 질환으로 말초혈의 혈소판 수가 150,000/ μ L 미만이고, 점상 출혈이나 자반이 나타나고 골수에 이상 소견이 없으며 다른 혈소판 감소를 일으킬 만한 질환의 증거가 없을 때 진단할 수 있다. ITP에서 혈소판의 파괴는 혈소판 세포막의 당단백질에 대한 자가 항체에

의한다고 알려져 있으며, 자가 항체가 붙은 혈소판이 비장이나 다른 망상내피계에 있는 탐식세포에 의해 조기 파괴되어 일어나게 된다¹⁻³⁾. ITP 환아들은 비교적 양성 경과를 취하지만 혈소판 수치가 20,000/ μ L 이하로 혈소판 감소 정도가 심한 경우에는 두 개내 출혈과 같은 위중한 합병증을 초래할 수 있으므로 발병 수 일 내에 혈소판수를 정상으로 회복시켜 주는 것이 중요하다⁴⁻⁶⁾.

ITP의 치료로는 스테로이드 및 정주용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG), 항D 면역글로불린(anti-D immunoglobulin, Anti-D Ig) 치료, 비절제술 등이 있으며, IVIG의 사용은 1981년 Imbach 등⁷⁾에 의해 처음 시도된 이후 많은 연구들을 통해 치료 효과가 입증되었다.

IVIG의 부작용으로는 발열, 두통, 오심 그리고 복통 등의 비 특이적인 증상들이 주로 보고되고 있는데^{8, 9)}, 최근 소아 ITP 환

접수 : 2007년 12월 4일, 승인 : 2008년 1월 9일
책임저자 : 임영탁, 부산대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Young Tak Lim, M.D.
Tel : (051)240-7298 Fax : (051)248-6205
E-mail : limyt@pusan.ac.kr

자에서 치료 목적으로 IVIG를 투여한 후에 호중구 감소가 발생한다는 보고가 있으나^{10, 11)} 현재까지 국내 보고는 없다. 이에 저자들은 소아 급성 ITP에서 IVIG 투여 후 호중구 감소의 빈도와 정도 및 경과 등을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2006년 6월까지 부산대학교병원 소아과를 방문하여 ITP로 진단받고 IVIG 혹은 Anti-D Ig 치료를 받은 환자들 중에서 진단 당시 호중구 수가 1,500/ μ L 미만이거나 최근 4주 이내 스테로이드 치료를 받은 과거력이 있는 증례를 제외한 총 54례를 대상으로 하였다. ITP의 진단은 말초혈액 검사에서 뚜렷한 원인없이 혈소판 감소를 보이며, 급작스런 발병의 전형적인 임상양상과 신체 검사에서 간비종대가 없는 경우로 정의하였다. 대상 환자 54례 중 7례에서는 다른 질환을 배제하기 위해 골수 검사를 시행하였고, 7례 모두 골수 검사 상 특이 소견은 없었다. 한편 급성 ITP로 진단받고 치료 후 혈소판이 정상으로 회복되고 난 후 최소 3-4주 이후에 다시 혈소판이 감소하는 경우는 급성 재발성 ITP로 진단하였다.

2. 방법

대상 환자를 IVIG 또는 Anti-D Ig 치료를 받은 환자로 나누어 임상적 특성 및 호중구 수를 비교하였다. 환자는 입원하여 면역글로불린 투여 전 및 투여 종료 직후, 투여 종료 제 1, 3, 5, 7일째 일반혈액 검사를 시행하였고 치료 후 혈소판이 증가된 환자는 퇴원하여 외래에서 면역글로부린 투여종료 14일째 일반혈액 검사를 시행하여 각각의 백혈구 수 및 호중구 수를 측정하였다. 면역글로부린을 투여한 후 백혈구 및 호중구가 감소하여 최저로 감소된 시점을 치료 후 백혈구 및 호중구 수치로 표시하고, 치료 전 수치와 비교하였다. IVIG 투여군은 IVIG 투여 방법에 따라 400 mg/kg을 5일간, 1 g/kg을 2일간 투여한 두 군으로 나누어 비교하였고, IVIG의 투여 횟수에 따라 초회 투여군, 재투여군으로 구분하여 비교하였다. 환자의 나이, 성, 과거력, 치료 전후의 검사실 소견 및 경과를 의무기록 열람에 의해 후향적으로 이루어졌다.

3. 통계학적 분석

연속변수들은 평균±표준편차로 표시하였으며, IVIG와 Anti-D Ig 치료의 비교는 Student's t-test를, IVIG 투여 횟수에 따른 비교 및 IVIG 투여 방법에 따른 비교는 paired-t-test를 이용하여 분석하였다. 자료의 통계학적 처리는 SPSS(version 13.0) 통계 프로그램을 이용하였고, P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

총 54례 중 남아가 30례(55.6%), 여아가 24례(44.4%)였고, 평균 연령은 3년 9개월이었다. IVIG 투여군과 Anti-D Ig 투여군은 각각 42례, 12례였으며, 두 군 간의 평균 나이와 성별은 유의한 차이를 보이지 않았다. Anti-D Ig 투여군에서는 IVIG 투여군에 비해 치료 당시에 재발성 급성 ITP 환자가 상대적으로 더 많았다. 면역글로불린 투여 직전의 백혈구 수, 호중구 수, 혈소판 수와 혈색소 수치는 두 군에서 차이가 없었다(Table 1).

2. IVIG 및 Anti-D Ig 투여 후 백혈구 수와 호중구 수의 변화

IVIG 투여군에서 치료 시작 직전 백혈구 수가 평균 9,300±3,319/ μ L에서 치료 후 4,994±1,516/ μ L으로 감소하였고($P<0.05$), 호중구 수 역시 치료 전에 평균 4,445±2,317/ μ L에서 치료 후 1,709±904/ μ L로 감소하였다($P<0.05$). 그러나 Anti-D Ig 투여군에서는 치료 전후의 백혈구 수와 호중구 수의 의미있는 변화는 없었다(Table 2). IVIG 투여군 42례 중 39례(92.8%)가 치료 전에 비해 호중구 수의 감소를 보였고, 그 중 32례(76.2%)는 투

Table 1. Pretreatment Patient Characteristics

	IVIG (n=42)	Anti-D Ig (n=12)	P-value
Age (yr)	3.97±3.40	3.57±1.81	0.599
Male sex	24	6	0.678
Diagnosis			
Acute recurrent ITP	3	11	0.021
WBC (/ μ L)	9,307±3,319	8,301±2,459	0.214
ANC (/ μ L)	4,445±2,317	4,048±2,030	0.295
Platelet ($\times 10^3$ / μ L)	15.7±21.3	29.3±29.4	0.155
Hb (g/dL)	11.8±1.4	11.9±1.5	0.694
PAIgG (+)	13	1	0.096

mean±SD

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; Anti-D Ig, anti-D immunoglobulin; ANC, absolute neutrophil count; PAIgG (+), platelet-associated immunoglobulin G positive

Table 2. Comparison of Post-Treatment Neutrophil Counts between IVIG and Anti-D Ig

	Pre-treatment		Post-treatment [†]	
	WBC (/ μ L)	ANC (/ μ L)	WBC (/ μ L)	ANC (/ μ L)
IVIG (n=42)	9,307±3,319	4,445±2,317	4,994±1,516*	1,709±904*
Anti-D Ig (n=12)	8,301±2,459	4,048±2,030	8,168±1,814	3,821±1,552

mean±SD

* $P<0.05$. [†]The lowest value after IVIG was used

여 전 호중구 수에 비해 50% 이상 감소하였으나, Anti-D Ig 투여군에서는 12례 중 2례(16.7%)만이 투여 전 호중구 수에 비해 50% 이상 감소하였다. 치료 후 호중구 수가 1,500/ μ L 미만으로 감소한 경우는 IVIG 투여군에서 42례 중 16례(38.1%)였고, Anti-D Ig 투여군에서는 12례 중 1례(8.3%)였다. 또한 치료 후 호중구 수가 500/ μ L 미만 심한 호중구 감소를 보인 경우는 IVIG 투여군에서만 42례 중 2례(4.8%)가 있었다(Table 3). IVIG 투여 후 호중구 수의 변화 추이를 보면 투여직후(day 0)부터 호중구 수가 감소하기 시작하여 투여 종료 후 1일째(day 1)에 호중구 수가 최저로 감소하였고, 투여 종료 5일후부터 점차 회복되어 투여 종료 7일경에 39례 중 38례(97%)에서 자연적으로 회복되었다. 반면, Anti-D Ig 투여군에서는 호중구 수의 의미있는 변화를 보이지 않았다(Fig. 1).

3. IVIG 투여 횟수에 따른 호중구 수의 변화

첫 번째 IVIG를 투여한 후 30일 이내에 다시 IVIG를 투여한 경우는 총 7례가 있었는데, 각 IVIG 투여 간격은 평균 15일(7-25일)이었다. IVIG 다시 투여한 군에서도 IVIG 치료 후에 백혈구 수와 호중구 수는 의미있는 감소를 보였는데, 백혈구 수와 호중구 수의 감소 정도는 각각 $2,999 \pm 2,042 / \mu\text{L}$, $1,208 \pm 2,261 / \mu\text{L}$ 로 IVIG를 첫번째 투여한 군에 비해 그 감소 정도는 경미하였으나 통계학적인 유의성은 없었다(Table 4).

Table 3. Comparison of Post-Treatment Absolute Neutrophil Counts*

	IVIG (n=42)	Anti-D Ig (n=12)	P-value
<500 (μL)	2 (4.8%)	0 (0%)	0.159
<1,000 (μL)	10 (23.8%)	0 (0%)	0.001
<1,500 (μL)	16 (38.1%)	1 (8.3%)	0.013

*The lowest value after IVIG was used

Table 4. Comparison of Post-Treatment Neutrophil Counts between 1st IVIG and Repeated IVIG

	Pre-treatment		Post-treatment	
	WBC (μL)	ANC (μL)	WBC (μL)	ANC (μL)
1st IVIG (n=42)	$9,307 \pm 3,319$	$4,445 \pm 2,317$	$4,994 \pm 1,516$	$1,709 \pm 904$
Repeated IVIG (n=7)	$8,397 \pm 2,856$	$3,620 \pm 2,046$	$5,399 \pm 1,653$	$2,413 \pm 1,243$

mean \pm SD

Table 5. Comparison of Post-Treatment Neutrophil Counts According to IVIG Schedules

	Pre-treatment		Post-treatment	
	WBC (μL)	ANC (μL)	WBC (μL)	ANC (μL)
400 mg/kg/days for 5days (n=18)	$9,236 \pm 3,413$	$4,805 \pm 2,613$	$5,047 \pm 1,310$	$1,956 \pm 876$
1 g/kg/days for 2days (n=24)	$9,360 \pm 3,319$	$4,176 \pm 2,086$	$4,957 \pm 1,672$	$1,538 \pm 902$

mean \pm SD

4. IVIG 투여 방법에 따른 호중구 수의 변화

IVIG 400 mg/kg를 5일간 투여한 군(18례)과 1 g/kg를 2일간 투여한 군(24례)에서 투여 후 호중구 수의 감소 정도는 의미있는 차이가 없었다. 그러나 호중구 수가 1,500/ μL 미만으로 감소한 경우는 2일간 투여군이 24례 중 11례(45.8%)로, 5일간 투여군의 18례 중 5례(27.8%)보다 더 많았지만 통계학적 차이는 없었다(Table 5).

5. IVIG와 Anti-D Ig의 부작용

IVIG 및 Anti-D Ig 투여 후에 호중구 감소를 제외한 다른 부작용으로는 IVIG 치료군에서는 두통 7례(17%), 발열 6례(14%), 오심과 구토 5례(12%), 발진 2례(5%) 등이 있었고, Anti-D Ig 치료군에서는 발열 5례(42%), 두통 1례(8%), 용혈성 빈혈 1례(8%) 등이 있었다(Table 6). IVIG 투여 후 부작용으로 발열이 발생한 환자 6례 모두에서 발열이 없었던 환아들과 마찬가지로

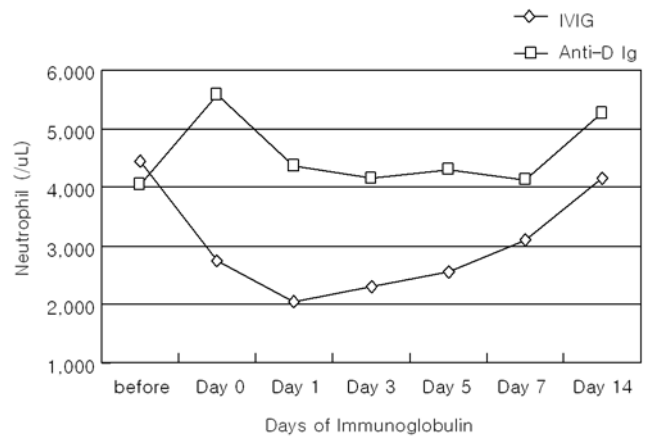


Fig. 1. Change of ANC after treatment of IVIG and Anti-D Ig.

Table 6. Side Effects of IVIG and Anti-D Ig

	IVIG (n=42)	Anti-D Ig (n=12)
No side effect	23	6
Fever	6	5
Headache	7	1
Rash	2	0
Nausea/Vomiting	5	0
Chilling	0	4
Hypotension	1	0
Hemolytic anemia	0	1

로 IVIG 치료 후 백혈구와 호중구 수의 감소를 보였다.

고 찰

IVIG는 1952년에 면역결핍 환자의 치료로 처음 도입되었고, 1981년 Imbach 등⁷⁾에 의해 급성 또는 만성 ITP 소아에게 투여하여 성공적으로 혈소판 수가 증가한 이후, 성인 및 소아 ITP 뿐만 아니라 자가면역 질환, 원발성 면역결핍증, 세균성 또는 바이러스성 감염성 질환에 널리 사용되고 있다¹²⁾.

최근 ITP 환자에서 치료 목적으로 IVIG를 투여한 후 호중구 감소가 발생한다는 보고들^{10, 11)}이 있는데, Niebanck 등¹¹⁾은 IVIG를 투여한 64례 중 18례(28%)에서 호중구감소를 보인 반면, Anti-D Ig을 투여한 46례에서는 호중구 감소를 보인 예는 없었다고 보고하였다. 본 연구에서도 IVIG를 투여한 42례 중 32례(76.2%)에서 호중구 수가 투여 전에 비해 50% 이상 감소하였으나, Anti-D Ig을 투여한 12례는 2례(16.7%)만이 호중구수가 투여 전에 비해 50% 이상 감소하여 이들과 유사한 결과를 보였다.

IVIG 투여에 따른 호중구 감소의 발생기전은 현재까지 명확하게 알려져 있지는 않지만, 다음과 같은 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째로, IVIG 제제 내 항호중구항체(anti-neutrophil antibody, ANA)가 존재함으로써 호중구 감소가 발생한다는 가설이 있다. 한 연구에서는 IVIG 투여 후 호중구 감소가 발생한 Guillain-Barre 증후군에서 사용한 IVIG 제제 내 고농도의 항호중구항체가 존재함을 발견하였고¹³⁾, 다른 연구는 IVIG 치료를 받은 신생아 동종면역혈소판감소증(neonatal alloimmune thrombocytopenia) 환자의 혈청에서 모체에서 유래하지 않은 항호중구항체를 발견하여 본 가설의 가능성을 제시하였다¹⁴⁾. 두 번째 가설로는 IVIG의 Fc fragment가 호중구의 FcR와 결합하여 호중구 감소가 발생한다는 것이다. IVIG 제제 내의 면역글로불린 G 집합체가 호중구의 FcR와 결합하여 Fc 매개 식균작용(phagocytosis)을 변화시킨다는 보고가 있었고¹⁵⁾, FcR에 대한 단일클론항체(monoclonal antibody)를 투여받은 불응성 ITP 환자에서 일시적인 혈소판 증가와 동반되는 중증 호중구감소증이 발생한다는 보고가 있었다¹⁶⁾. 또 다른 기전으로는 IVIG에 의해 호중구의 아포프토시스(apoptosis)가 유도되어 호중구 감소가 발생할

수 있다는 가설이다. IVIG 치료 후 호중구 아포프토시스 비율이 증가함을 유세포 분석(flow cytometry)을 이용한 증명이 있고¹⁷⁾, 20-50 mg/mL 용량의 IVIG 투여가 CD95 수용체에 의해 매개되는 호중구 아포프토시스를 유도함을 증명한 연구도 있다¹⁸⁾.

흥미롭게도 정제된 다클론성(polyclonal) 면역글로불린 G 제제인 Anti-D Ig은 IVIG와는 달리 호중구 감소를 거의 초래하지 않는데, 이는 Anti-D Ig은 적혈구의 D 항원 수용체와 더 특이적인 결합을 할 뿐 아니라, IVIG의 일반적 투여량인 1 g/kg 내에는 Anti-D Ig의 투여량인 50 µg/kg 보다 약 20,000배 더 많은 단백질이 들어있으므로 더 많은 비특이적인 면역글로불린의 존재가 호중구 감소의 원인이 될 수 있는 것으로 추정하고 있다¹¹⁾.

한편 IVIG를 투여한 후 발생하는 호중구 감소는 IVIG 투여 종료 직후에 최저치로 감소하였고, 투여 종료 7일경에 대부분 정상범위로 회복되었는데 이는 Sugita 등¹⁹⁾이 보고한 호중구 감소가 투여 종료 1일경 최저치로 감소한 후 투여 종료 3일경에 회복되었다는 연구와 유사한 결과이다.

IVIG 투여 후에 발생하는 호중구 감소가 IVIG를 재투여하는 경우에도 다시 발생하는지는 명확치 않으나, 한 연구에서는 IVIG를 반복해서 재투여하는 경우 첫 번째로 투여하는 경우와는 달리 호중구 감소가 발생하지 않는다고 보고하였다¹⁰⁾. 그러나 본 연구에서는 이들의 보고와는 달리 IVIG 재투여군에서도 백혈구 및 호중구 수의 감소 정도는 경하였지만 역시 호중구 감소가 발생하여 향후 이에 대한 조사가 더 필요할 것으로 생각된다.

IVIG 투여에 따른 합병증의 발생 빈도는 1-15% 정도로 알려져 있으며, 대부분은 경하고 자연적으로 회복된다. 흔한 부작용으로는 두통, 오한, 오심, 발한, 흉통 및 혈관운동성 증상 등이 있고, 이 외에도 신부전, C형 간염 바이러스 전파, 혈색전증, 무균성 뇌막염, 혈액응고 장애, 발진, 용혈, 면역 복합체 관절염 등이 있으며 드물게는 아나필락시스가 발생하는 경우도 있다²⁰⁾. 특히 이전의 한 연구는 IVIG 투여 후 발열이 발생한 환자 전원에서는 IVIG에 의한 호중구 감소보다는 오히려 호중구 수의 증가를 관찰하고, IVIG 투여 중에 호중구가 증가하는 경우에는 IVIG 치료에 따른 부작용의 발생에 대한 세심한 주의가 필요함을 제시하였다¹⁹⁾. 그러나 본 연구에서는 IVIG 투여 후에 발열은 비교적 흔히 발생하였으나 발열이 있었던 환자에서도 역시 호중구 감소가 발생하여 이들과는 대조적인 결과를 보여 더 많은 증례를 대상으로 한 조사가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 소아 ITP 환자에서 IVIG 투여 후 호중구 감소는 비교적 흔하게 발생되고, 이는 IVIG의 투여 횟수나 투여 방법과는 큰 연관이 없으며 일시적인 현상으로 대부분에서 자연적으로 회복되는 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 본 연구는 소아 급성 ITP에서 IVIG 치료 후 호중구

감소의 빈도와 정도 및 경과 등을 알아보기 위하여 시행되었다.

방법 : 2001년 1월부터 2006년 6월까지 부산대학교병원에서 급성 ITP로 진단받은 소아 환자 총 54례를 대상으로 하였다. 이 중 IVIG를 투여한 군이 42례, Anti-D Ig을 투여한 군이 12례이었으며, 각각의 투여 후에 백혈구 및 호중구 수를 비교하였다. 또한 IVIG의 투여 방법 및 투여 횟수에 따른 백혈구 및 호중구 수도 비교하였다.

결과 : IVIG 투여 군과 Anti-D Ig 투여 군에서 투여 직전의 백혈구 및 호중구 수의 차이는 없었으나, 투여 후에는 IVIG 투여군에서 42례 중 32례(76.2%)가 투여 전에 비해 호중구 수가 50% 이상 감소하였고, 투여 종료 후 1일째에 호중구수가 최저로 감소하였다. 한편 Anti-D Ig 투여군에서는 12례 중 2례(16.7%)만이 투여 전 호중구 수에 비해 50% 이상으로 감소하였다. 첫 번째 IVIG 투여군(42례)과 재투여군(7례)에서 호중구 수의 감소는 통계학적인 차이가 없었다. IVIG 투여 방법에 따른 호중구 수의 감소는 5일간 투여군과 2일간 투여군 사이에 통계학적인 차이가 없었다. 면역글로불린 투여 후에 발생한 호중구 감소는 평균 투여 종료 7일 후에 39례 중 38례(97%)에서 자연적으로 회복되었다.

결론 : 소아 ITP 환자에서 IVIG 투여 후에 호중구 감소가 비교적 흔하게 발생되며, 이는 일시적인 현상으로 대부분 자연적으로 회복되는 것으로 생각된다.

References

- 1) Lusher JM, Zuelzer WW. Idiopathic thrombocytopenic purpura in child. *J Pediatr* 1966;68:971-9.
- 2) Simmons SM, Main CA, Yaish HM, Rutzky J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in child. *J Pediatr* 1975;87:16-22.
- 3) Lightsey AL, Koenig HM, McMillan R, Stone JR. Platelet-associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1979;94:201-4.
- 4) Schulman I. Diagnosis and treatment: management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1964;33:979-80.
- 5) McElfresh AE. Idiopathic thrombocytopenic purpura--to treat or not to treat? *J Pediatr* 1975;87:160-1.
- 6) Walker RW, Walker W. Idiopathic thrombocytopenia, initial illness and long term follow up. *Arch Dis Child* 1984;59:316-22.
- 7) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.
- 8) Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994;97(Suppl 1):79-83.
- 9) Ryan ME, Webster ML, Statler JD. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Pediatr(Phila)* 1996; 35:23-31.
- 10) Berkovitch M, Dolinski G, Tauber T, Aladjem M, Kaplinsky C. Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:411-5.
- 11) Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune-mediated thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:145-7.
- 12) Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 1990;112:278-92.
- 13) Tam DA, Morton LD, Stroncek DF, Leshner RT. Neutropenia in a patient receiving intravenous immune globulin. *J Neuroimmunol* 1996;64:175-8.
- 14) Lassiter HA, Bibb KW, Bertolone SJ, Patel CC, Stroncek DF. Neonatal immune neutropenia following the administration of intravenous immune globulin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:120-3.
- 15) Veys PA, Macey MG, Owens CM, Newland AC. Neutropenia following intravenous immunoglobulin. *Br Med J* 1988;296: 1800.
- 16) Clarkson SB, Bussel JB, Kimberly RP, Valinsky JE, Nachman RL, Unkeless JC. Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with an anti-Fc gamma-receptor antibody. *N Engl J Med* 1986;314:1236-9.
- 17) Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I. Intravenous immunoglobulin therapy induces neutrophil apoin kawasaki disease. *Clin Immunol* 2002;103:161-8.
- 18) Altnauer F, von Gunten S, Spath P, Simon HU. Concurrent presence of agonistic and antagonistic anti-CD95 autoantibodies in intravenous Ig preparations. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1185-90.
- 19) Sugita K, Eguchi M. Suppressive effect of intravenous immunoglobulin on peripheral blood neutrophil count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:7-10.
- 20) NIH consensus conference. Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. *JAMA* 1990;264:3189-93.