

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.015

免疫性血小板减少症患儿严重不良事件分析

齐媛媛^{1,2,3,4}, 郭玉霞^{1,2,3,4}, 沈亚莉^{1,2,3,4}, 唐 雪^{1,2,3,4}, 宪 莹^{1,2,3,4}, 肖剑文^{1,2,3,4△}

(1. 重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 重庆 400014; 2. 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014; 3. 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014; 4. 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

摘 要:目的 探讨免疫性血小板减少症(ITP)患儿发生严重不良事件(SAE)的高危因素及预后。方法 回顾性分析 2011 年 1 月至 2015 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院收治的血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$, 合并 SAE 的 ITP 患儿的临床特征、高危因素及预后。结果 血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 的 1 604 例 ITP 患儿中, 发生 SAE 者 140 例(8.73%), 包括严重出血事件(SBE)138 例(8.60%), 严重感染事件(SIE)2 例(0.12%), 其中颅内出血 6 例(0.37%)。鼻衄及月经量增加是血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 的 ITP 患儿发生 SBE 最常见的诱因。除青春女性月经增多外, 发生 SBE 的患儿性别、年龄分布, 以及不同病情 SBE 患儿的病程及血小板计数差异均无统计学意义($P>0.05$)。SBE 患儿均好转出院, 1 例 SIE 患儿因卡氏肺囊虫肺炎死亡。结论 鼻衄及月经量增加是儿童 ITP 发生 SBE 的高危因素, 该类患儿需积极治疗。总体看, ITP 患儿发生 SAE 尤其是颅内出血的概率很低, 血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 且无明显出血的患儿可能不需要积极治疗。

关键词: 儿童; 免疫性血小板减少症; 严重出血事件; 严重感染事件; 预后

中图法分类号: R558+.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2019)10-1366-04

Analysis of severe adverse event in pediatric immune thrombocytopenia

QI Yuanyuan^{1,2,3,4}, GUO Yuxia^{1,2,3,4}, SHEN Yali^{1,2,3,4},
TANG Xue^{1,2,3,4}, XIAN Ying^{1,2,3,4}, XIAO Jianwen^{1,2,3,4△}

(1. Department of Hematology-Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China; 3. China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorder, Chongqing 400014, China; 4. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To explore the risk factors and prognosis of severe adverse event (SAE) in pediatric immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** Clinical features, risk factors and prognosis of SAE in pediatric ITP patients whose platelet count (PLT) $\leq 20 \times 10^9/L$ and hospitalized in Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2011 to December 2015 were retrospectively analyzed. **Results** In a total of 1 604 pediatric ITP patients with PLT $\leq 20 \times 10^9/L$, SAE was diagnosed in 140 patients (8.73%) which were included 138 patients (8.60%) of severe bleeding event (SBE) and 2 patients (0.12%) of severe infection event (SIE), intracranial bleeding was confirmed in 6 patients (0.37%). Hemorrhagia and menorrhagia were the most common causes for SBE in ITP patients with PLT $\leq 20 \times 10^9/L$. There were no significant differences on gender, age, duration of disease and PLT count for patients with SBE. Patients presented with SBE were improved, and 1 patient with SIE died of pneumocystis carinii pneumonia. **Conclusion** Hemorrhagia and menorrhagia were risk factors for SBE in pediatric ITP patients, and medicine treatment should be administered in such patients. Incidence of SAE, particularly intracranial bleeding was low, and medicine administration was unnecessary in most pediatric ITP patients.

Key words: children; immune thrombocytopenia; severe bleeding event; severe infectious event; prognosis

免疫性血小板减少症(ITP)是儿童期最常见的继发性出血性疾病,其主要临床特点是血小板计数减少所致皮肤黏膜出血,本病为自限性疾病,70%~85%患儿可以在 6 个月内自发缓解而不需要特殊治

疗^[1-2],但部分患儿可持续或反复发生血小板计数减少,病情迁延不愈。根据病程长短,儿童 ITP 可分为新诊 ITP(病程<3 月)、持续性 ITP(病程 3~<12 月)及慢性 ITP(病程≥12 月)^[1,3]。ITP 患儿出血部位主要为皮肤淤点淤斑,多数情况下并不危及生命,但部分患儿可以表现为消化道、泌尿道、肺部及颅内等重要脏器出血,或者出现中重度贫血等导致死亡,文献报道颅内出血为主要的致死原因^[4]。既往认为血小板计数<(20~30)×10⁹/L 时常分度为重度以上血小板减少症^[5-6],并认为此时发生出血风险较高,需要给予糖皮质激素和/或静脉丙球(IVIG)等治疗提升血小板^[7-8]。但国外文献已报道即使血小板计数<10×10⁹/L 时 ITP 患儿发生严重出血危及生命的概率并不高,IVIG 价格昂贵,而长期使用糖皮质激素可明显增加感染风险,甚至导致患儿死亡^[9]。本研究回顾性分析了重庆医科大学附属儿童医院收治的重症 ITP 患儿的严重不良事件(SAE),并分析了其危险因素及预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2015 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院收治的血小板计数≤20×10⁹/L 的重症 ITP 患儿 1 604 例,发生 SAE 者 140 例,占 8.73%。发生严重出血事件(SBE)患儿 138 例(8.60%),其中颅内出血 6 例(0.37%);严重感染事件(SIE)患儿 2 例(0.12%)。1 604 例重症 ITP 患儿中男 950 例,女 654 例,男女比例为 1.45:1.00;住院时年龄为 0~203 月,中位年龄为 24 月。SBE 患儿中男 79 例,女 59 例,男女比例为 1.34:1.00;住院时年龄为 1~193 月,中位年龄为 56.5 月。2 例 SIE 患儿均为女性,住院时年龄分别为 47 月和 90 月。见表 1。按照病程分类,SBE 患儿包括新诊 ITP 患儿 98 例,持续性 ITP 患儿 13 例和慢性 ITP 患儿 27 例,新诊 ITP 患儿最常见;SIE 患儿 2 例,其中持续性 ITP 和慢性 ITP 患儿各 1 例。

表 1 各组性别、中位年龄及平均年龄		
患儿类型	男/女(n/n)	中位年龄(月)
血小板计数≤20×10 ⁹ /L 患儿	950/654	24.0
SBE 患儿	79/59	56.5
SIE 患儿	0/2	68.5

1.2 诊断标准 重症 ITP 定义为血小板计数≤20×10⁹/L。SAE 包括 SBE 和 SIE,SBE 定义为因血小板计数降低引起的鼻衄、消化道出血、泌尿道出血、月经增多等所致急性失血性贫血,且血红蛋白(Hb)≤90 g/L,或出现颅内出血等重要脏器出血危及生命^[10]。SIE 定义为长期口服激素基础上诱发的肺炎、颅内感染或败血症等。

1.3 观察指标 记录并分析重症 ITP 患儿性别、发

病年龄、病程、出血前后最低血小板计数、Hb 水平,以及严重感染等并发症发生情况,治疗及预后情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态分布资料以中位数表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SBE 患儿出血情况分析 按主要出血部位,138 例 SBE 患儿可分为鼻衄 104 例(75.4%),消化道出血 14 例(10.1%),月经量增多 12 例(8.7%),泌尿道出血 2 例(1.4%),以及颅内出血 6 例(4.3%)。除月经量增多患儿均为 10 岁及以上青春期女性外,其余 SBE 患儿在各年龄段的性别比例比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 除月经增多外 126 例 SBE 患儿性别、年龄的情况[n(%)]				
性别	0~<1 岁	1~<5 岁	≥5 岁	合计
男	14(17.7)	39(49.4)	26(32.9)	79(100.0)
女	6(12.6)	18(38.3)	23(48.9)	47(100.0)
合计	20(15.9)	57(45.2)	49(38.9)	126(100.0)

59 例女性 SBE 患儿中≥10 岁组共 18 例,包括月经量增多 12 例(66.7%)、鼻衄 4 例(22.2%)、泌尿道出血和颅内出血各 1 例(均占 5.6%),≥10 岁 SBE 女性患儿以月经量增多为主。月经增多患儿住院时年龄为 123~193 月,中位年龄为 160.5 月,平均年龄为(157.7±19.7)月。

138 例 SBE 患儿按照病情严重程度分为两组:A 组,Hb≤60 g/L 和(或)有颅内出血、肺出血等重要脏器出血,共 38 例;B 组,60 g/L<Hb≤90 g/L,且不伴有重要脏器出血,共 100 例。按照病程,A 组包括新诊 ITP 患儿 27 例,持续性 ITP 患儿 2 例和慢性 ITP 患儿 9 例;B 组包括新诊 ITP 患儿 71 例,持续性 ITP 患儿 11 例及慢性 ITP 患儿 18 例。按照发生 SBE 时血小板计数,A 组包括血小板计数≤10×10⁹/L 患儿 31 例,血小板计数为(>10~20)×10⁹/L 患儿 7 例;B 组包括血小板计数≤10×10⁹/L 患儿 77 例,血小板计数(>10~20)×10⁹/L 患儿 23 例。A 组与 B 组患儿的病程及血小板计数比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3、4。

表 3 SBE 患儿 Hb 情况与病程的关系[n(%)]				
组别	新诊 ITP	持续 ITP	慢性 ITP	合计
A 组	27(71.1)	2(5.3)	9(23.7)	38(100.0)
B 组	71(71.0)	11(11.0)	18(18.0)	100(100.0)
合计	98(71.0)	13(9.4)	27(19.6)	138(100.0)

表 4 SBE 患儿 Hb 情况与血小板计数情况[n(％)]			
组别	(0~10)×10 ⁹ /L	(>10~20)×10 ⁹ /L	合计
A 组	31(81.6)	7(18.4)	38(100.0)
B 组	77(77.0)	23(23.0)	100(100.0)
合计	108(78.3)	30(21.7)	138(100.0)

2.2 SAE 患儿预后分析 发生 SBE 患儿入院后,根据病情给予输注红细胞悬液、单采血小板、静脉激素冲击和(或)IVIG 等治疗;出现 SIE 患儿根据病原体给予抗感染及对症治疗。138 例 SBE 患儿均经治疗出血停止、病情好转出院。2 例 SIE 患儿均经临床及影像学检查诊断为卡氏肺囊虫肺炎(PCP),经过呼吸机辅助通气、抗感染等治疗,病情好转出院 1 例,死亡 1 例。140 例 SAE 患儿病死率为 0.7%,所有血小板计数≤20×10⁹/L 住院患儿病死率为 0.06%,见表 5。

表 5 SBE 及 SIE 患儿预后分析[n(％)]			
患儿类型	未好转	好转	合计
SBE 患儿	0(0.0)	138(100.0)	138(100.0)
SIE 患儿	1(50.0)	1(50.0)	2(100.0)
合计	1(0.7)	139(99.3)	140(100.0)

3 讨 论

ITP 是一种以皮肤黏膜出血和血小板减少为临床特征的获得性自身免疫性出血性疾病,发病率为 4/100 000~5/100 000^[11]。按照 ITP 国际工作组(IWG)的定义,缺乏明确的导致血小板减少的病因、血小板计数<100×10⁹/L 即可诊断为原发性 ITP。ITP 主要危险因素是血小板减少所引起的全身性多脏器出血,病情严重者可危及生命。既往认为无论儿童还是成人,血小板计数≤(20~30)×10⁹/L 均可发生严重出血,尤其是自发性颅内出血是儿童 ITP 主要的致死原因。因此,既往指南均建议对血小板计数≤(20~30)×10⁹/L 的 ITP 患儿给予包括激素及 IVIG 在内的多种药物积极治疗,必要时输注血小板减少 SBE 的发生。

纳入本研究的患儿血小板计数≤20×10⁹/L,且按照传统观点需住院使用药物治疗。其中发生 SBE 者占 8.6%,若考虑到更多的血小板计数≥30×10⁹/L 患儿并未住院,故儿童 ITP SBE 发生率应更低。目前欧洲多个研究中心研究均已经证实,在无外伤、脑血管畸形等诱因的情况下,儿童 ITP 颅内出血发生率为 0.1%~0.3%^[12-13]。中国一项多中心临床研究的资料提示住院 ITP 患儿中颅内出血发生率为 0.46%^[14]。本中心资料显示血小板计数≤20×10⁹/L 的 ITP 患儿颅内出血发生率为 0.37%。以上儿童 ITP 颅内出血率均低于既往广泛应用数据(1%~3%),因此血小板减少给 ITP 患儿带来的危害可能低

于预期。

目前临床上对儿童和成人 ITP 患者治疗的一线药物仍然是糖皮质激素和 IVIG^[3,11],两种药物均具有首次反应率高、起效快及易耐受等优点。糖皮质激素价格低廉,但具有影响生理代谢,诱发或加重感染、精神及神经症状、骨质疏松,以及诱发或加重溃疡、出血、穿孔等多种不良反应^[15],不宜长期使用;而 IVIG 虽然起效快,有效率达 80%以上^[16],但价格较高,故多用于急性期及需要短时间内快速提升血小板至安全水平(血小板计数≥30×10⁹/L)时。IVIG 能引起流感样反应、心律失常、低血压、急性肺损伤等急性不良反应;IVIG 还可能引起血栓事件、肾损伤、输血相关感染等严重的延迟不良反应^[17]。对于激素和(或)IVIG 效果不佳的患儿还可采用包括其他免疫抑制剂(如环孢素、长春新碱、环磷酰胺等)、利妥昔单抗、促血小板生成素、促血小板生成素受体激动剂及脾切除等在内的各种治疗方案,但以上措施常常需要合并使用糖皮质激素,且长期疗效不肯定、不良反应及治疗费用均较大。

ITP 往往引起关注的是危及生命的出血并发症,而长期使用药物尤其是糖皮质激素所导致的继发性感染及其死亡的风险更容易被忽视。一项研究显示,ITP 患者 20 年内因继发感染死亡的比例比健康人群高 2.4 倍^[9]。本研究中,虽有 8.6%的患儿出现 SBE,但经过积极治疗并无死亡案例发生;而 2 例女性患儿因长期使用激素继发 PCP,即使积极治疗,仍有 1 例死亡。这提示儿童 ITP 若确实需长时间使用糖皮质激素,应该给予磺胺预防 PCP。

SBE 仍然是危及患儿生命和生活质量的重要因素,因此积极寻找和早期识别儿童 ITP 发生 SBE 的高危因素更为重要。鼻衄所致的出血可吞咽而不从鼻孔流出,容易被家长及医务人员忽略导致严重后果。本研究显示,各年龄阶段 SBE 均以鼻衄最为常见,因此 ITP 患儿出现鼻衄,需高度重视,并给予包括局部止血、糖皮质激素、IVIG、输注血小板等在内的积极治疗,提升血小板计数至安全水平,可以降低 SBE 的发生率。本研究显示青春期女性因月经量增多导致的 SBE 并不少见,占≥10 岁女性 SBE 患儿 66.7%,占总体重度血小板减少患儿 17.6%。其原因除血小板计数较少外,也与经期性激素水平改变导致血小板计数进一步降低和经血不易凝固等因素有关。因此,对于青春期 ITP 女性患儿需要高度重视月经量情况,可考虑在经期前给予短期大剂量糖皮质激素(如地塞米松冲击治疗),甚至输注血小板治疗,但经期后可以不再积极用药。除月经量增多患儿外,SBE 在各年龄段的性别分布、血小板计数及病程差异均无统计学意义($P>0.05$),该结果提示即使血小板计数很低,若无出血危险因素存在,也无 SBE 发生时,ITP 患儿可以

观察等待并随访血小板水平,无需给予糖皮质激素及 IVIG 等治疗。

随着对儿童 ITP 研究的进展,目前认为 ITP 为自限性疾病,研究显示近 75% 的 ITP 患儿在 6 个月内可以自行缓解,5 年预期缓解率超过 90%^[18]。文献及本研究均显示血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 的患儿发生 SBE 风险很低,加之治疗药物存在的不良反应,因此,血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 的多数患儿可能都无需积极治疗^[19],尤其是不需要长时间使用糖皮质激素等免疫抑制剂。故新的 ITP 诊疗指南里,已将重型 ITP 定义修改为:ITP 患儿临床上有相应的出血症状,而且出血量大,要求进行治疗,或者病程中新的出血症状必须用提升血小板的药物治疗,或需要增加药物剂量^[1]。而 ITP 的治疗适应证也修改为:临床上有明显的出血症状,或出血量大危及生命;或者病程中新的出血症状必须用提升血小板的药物治疗或需要增加药物剂量。IWG 的报告也指出,ITP 的治疗目标并不是提升血小板水平至正常,而是:(1)获得足够的止血,保护患儿并减少出血风险;(2)降低治疗不良反应和风险;(3)保持最好的生活质量。

综上所述,血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 并不是儿童 ITP 接受治疗的必要条件,对于儿童 ITP 更重要的是,在密切监护下等待疾病自愈,若有严重出血或鼻衄、月经量增加等 SBE 的高危因素时,需要积极治疗,防止 SBE 发生。若病情需要,确实需长时间使用糖皮质激素等免疫抑制剂时应该给予预防剂量磺胺减少 PCP 发生的风险。

参考文献

[1] NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M, et al. The American society of hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207.

[2] 马洁, 吴润晖, 陈振萍, 等. 儿童原发性免疫性血小板减少症疾病转归临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2016, 30(5): 721-724.

[3] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(5): 382-384.

[4] BUTROS L J, BUSSEL J B. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25(8): 660-664.

[5] VENERI D, FRANCHINI M, RANDON F, et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view[J]. Blood Transfusion, 2009, 7(2): 75-85.

[6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民

卫生出版社, 2002: 1800-1801.

[7] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.

[8] GEORGE J N, WOOLF S H, RASKOB G E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology[J]. Blood, 1996, 88(1): 3-40.

[9] FREDERIKSEN H, MAEGBAEK M L, NORGAARD M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study[J]. Br J Haematol, 2014, 166(2): 260-267.

[10] 王琳, 侯明. 原发免疫性血小板减少症出血评分系统[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(12): 1053-1055.

[11] YOUNG M, SCHOONEN W M, LI L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice[J]. Haematol, 2010, 149: 855-864.

[12] LILLEYMAN J S. Intracranial heamorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology[J]. Arch Dis Child, 1994, 71(3): 251-253.

[13] British Committee for Standards in Hematology General Hematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and inpregnancy[J]. Br J Heamatol, 2013, 120(4): 574-596

[14] 胡群, 刘爱国, 金润铭, 等. 儿童原发性免疫性血小板减少症颅内出血的多中心临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(2): 171-172.

[15] 黎晓红. 长程大量应用糖皮质激素的不良反应及防治进展[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(9): 174-175.

[16] PARODI E, GIORDANO P, RIVETTI E, et al. Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms[J]. Blood Transfusion, 2014, 12(3): 340-345.

[17] GUO Y, TIAN X, WANG X E, et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy [J]. Front Immunol, 2018, 9 (11): 1299.

[18] 黄月婷, 刘晓帆, 薛峰, 等. 重组人血小板生成素治疗 41 例儿童原发免疫性血小板减少症的疗效及安全性[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(6): 511-514.

[19] CHANDRA J, RAVI R, SINGH V, et al. Bleeding manifestations in severely thrombocytopenic children with immune thrombocytopenic purpura[J]. Hematology, 2006, 11(2): 131-133.