

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议

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

原发性免疫性血小板减少症 (ITP) 是儿童最常见的出血性疾病, 发病率约为 (4~5)/10 万^[1]。儿童 ITP 是一种良性自限性疾病, 常见于感染或疫苗接种后数天或数周内起病, 80% 的病例在诊断后 12 个月内血小板计数 (PLT) 可恢复正常。鉴于儿童 ITP 多为自限性过程, 治疗的目的是为防止严重的出血, 而不是提高 PLT 至正常值^[2-3]。为进一步规范儿童 ITP 的诊断治疗, 儿科血液学专家就儿童 ITP 诊疗方面提出以下建议。

一、ITP 的诊断

ITP 为排除性诊断, 诊断需根据临床表现及实验室检查, 参考以下标准, 且在治疗的过程中, 若疗效不佳, 需对疾病进行重新评估^[4-5]。

1. 诊断标准: (1) 至少两次血常规检测仅 $PLT < 100 \times 10^9/L$, 血细胞形态无异常; (2) 皮肤出血点、瘀斑和 (或) 黏膜、脏器出血等临床表现; (3) 一般无脾脏肿大; (4) 须排除其他继发性血小板减少症, 如低增生性白血病、以血小板减少为首发血液学异常的再生障碍性贫血、遗传性血小板减少症、继发于其他免疫性疾病, 以及感染和药物因素等。

2. 与诊断和鉴别诊断相关的实验室检查: 除 PLT 外, 目前没有任何实验室检查可作为 ITP 的确证依据, 以下检查主要作为鉴别诊断的参考。

(1) 血常规: 除确定血小板数量外, 血小板形态 (如大血小板或小血小板)、白细胞和红细胞的数量和形态有助于鉴别遗传性血小板减少症和继发性血小板减少症。

(2) 骨髓检查: 巨核细胞增多或正常, 伴成熟障碍。典型 ITP 无需骨髓检查; 骨髓检查的主要目的是排除其他造血系统疾病。

(3) 血小板膜抗原特异性自身抗体: 单克隆抗体特异性俘获血小板抗原试验法, 特异性和敏感性较高, 有助于鉴别免疫性与非免疫性血小板减少。

(4) 其他有助于鉴别继发性血小板减少的检查: 如免疫性疾病相关的检查及病毒病原检查等。

二、ITP 的分型^[6]

1. 新诊断 ITP (newly diagnosed ITP): 病程 < 3 个月。

2. 持续性 ITP (persistent ITP): 病程 3~12 个月。

3. 慢性 ITP (chronic ITP): 病程 > 12 个月。

三、ITP 的治疗

儿童 ITP 多为自限性, 治疗措施更多取决于出血的症状, 而非 PLT。当 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$, 无活动性出血表现, 可先观察随访, 不予治疗。在此期间, 必须动态观察 PLT 的变化; 如有感染需抗感染治疗^[4,7]。儿童 ITP 治疗与观察流程图见图 1。

1. 一般疗法: ①适当限制活动, 避免外伤; ②有或疑有细菌感染者, 酌情使用抗感染治疗; ③避免应用影响血小板功能的药物, 如阿司匹林等; ④慎重预防接种。

2. ITP 的一线治疗: $PLT < 20 \times 10^9/L$ 和 (或) 伴活动性出血, 建议使用以下治疗, 一般无需血小板输注。

①肾上腺糖皮质激素: 常用泼尼松剂量从 1.5~2 mg/(kg·d) 开始 (最大不超过 60 mg/d), 分次口服, $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 后稳定 1~2 周, 逐渐减量直至停药, 一般疗程

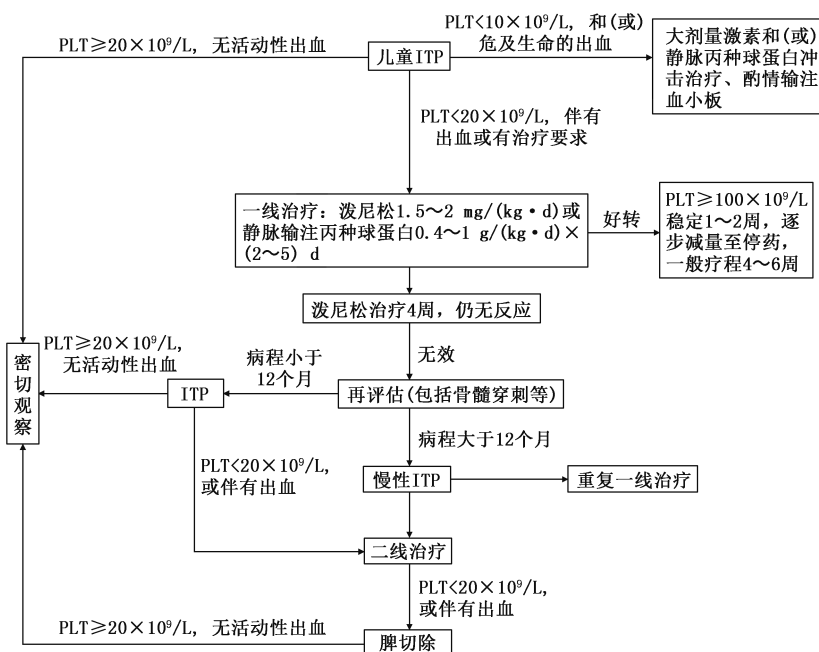


图 1 儿童 ITP 治疗与观察流程图

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310.

2013. 05. 013

通信作者: 胡群, 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科
(Email: qunhu0464@yahoo. com. cn)

4~6 周。也可用等效剂量的其他糖皮质激素制剂代替。糖皮质激素治疗 4 周,仍无反应,说明治疗无效,应迅速减量至停用。应用时注意监测血压、血糖的变化及胃肠道反应,防治感染。

② 静脉输注免疫球蛋白(IVIg)治疗:常用剂量 400 mg/(kg·d) × (3~5) d;或 0.8~1.0 g/(kg·d),用 1 d 或连用 2 d,必要时可以重复^[4,8]。

③ 静脉输注抗-D 免疫球蛋白:用于 Rh(D)阳性的 ITP 患儿,提升 PLT 作用明显。用药后可见轻度血管外溶血。常用剂量 50~75 μg/(kg·d),× (1~3) d^[9]。

3. ITP 的二线治疗:对一线治疗无效病例需对诊断再评估,进一步除外其他疾病。然后根据病情酌情应用以下二线治疗。

(1) 药物治疗:

① 大剂量地塞米松:地塞米松 0.6 mg/(kg·d),连用 4 d,每 4 周 1 个疗程,酌情使用 4~6 个疗程^[10-11]。鉴于大剂量地塞米松对血压、血糖、行为异常等的影响,应密切观察,同时使用胃黏膜保护剂。

② 抗 CD20 单克隆抗体(Rituximab,利妥昔单抗):标准剂量方案 375 mg/m²,静脉滴注,每周 1 次,共 4 次;小剂量方案 100 mg/次,每周 1 次,共 4 次。一般在首次注射 4~8 周内起效。使用时多数儿童耐受良好,但可出现血清病^[12-13]。使用半年内应注意获得性体液免疫功能低下。

③ 促血小板生成剂:对于严重出血,一线治疗无效可选用。

重组人血小板生成素(TPO):剂量 1.0 μg/(kg·d) × 14 d,观察疗效^[14]。该药儿童应用副作用轻微,患儿可耐受^[15]。

血小板生成素受体激动剂 Romiplostim (Nplate, AMG531):首次应用从 1 μg/kg 每周 1 次皮下注射开始,若 PLT < 50 × 10⁹/L 则每周增加 1 μg/kg,最大剂量 10 μg/kg。若持续 2 周 PLT ≥ 200 × 10⁹/L,开始每周减量 1 μg/kg。PLT ≥ 400 × 10⁹/L 时停药。若最大剂量应用 4 周,PLT 不升,视为无效,停药^[16]。Eltrombopag (SB-497115-GR) 是一种人工合成的非肽链小分子,用法:25~75 mg/kg,饭后口服,每天 1 次^[17]。

④ 免疫抑制剂及其他治疗:常用的药物包括硫唑嘌呤、长春新碱、环孢素 A 及干扰素等,可酌情选择。免疫抑制剂治疗儿童 ITP 的疗效不肯定,毒副作用较多,应慎重选择且密切观察^[18]。

(2) 脾切除术:鉴于儿童患者的特殊性,应严格掌握适应证,尽可能地推迟切脾时间。在脾切除前,必须对 ITP 的诊断重新评价,骨髓巨核细胞数量增多者方可考虑脾切除术^[4]。

脾切除指征可参考以下指标:①经以上正规治疗,仍有危及生命的严重出血或急需外科手术者;②病程 > 1 年,年龄 > 5 岁,且有反复严重出血,药物治疗无效或依赖大剂量糖皮质激素维持(>30 mg/d);③病程 > 3 年,PLT 持续 < 30

× 10⁹/L,有活动性出血,年龄 > 10 岁,药物治疗无效者;④有使用糖皮质激素的禁忌证。

4. ITP 的紧急治疗:若发生危及生命的出血,应积极输注浓缩血小板制剂以达迅速止血的目的^[19-20]。同时选用甲泼尼龙冲击治疗 10~30 mg/(kg·d)共用 3 d,和(或)静脉输注丙种球蛋白 1 g/(kg·d)连用 2 d,以保证输注的血小板不被过早破坏^[11]。

四、ITP 的疗效判断^[6]

① 完全反应:治疗后 PLT ≥ 100 × 10⁹/L 且没有出血表现。

② 有效:治疗后 PLT ≥ 30 × 10⁹/L,并且至少比基础血小板数增加 2 倍,且没有出血表现。

③ 激素依赖:需要持续使用皮质激素,使 PLT ≥ 30 × 10⁹/L 或避免出血。

④ 无效:治疗后 PLT < 30 × 10⁹/L 或者血小板数增加不到基础值的 2 倍或者有出血表现。

在 ITP 的疗效判断时,应至少检测两次 PLT,两次检测之间间隔 7 d 以上。

五、预后

儿童 ITP 预后良好,80%~90%的病例在 12 个月内 PLT 恢复正常,10%~20%发展为慢性 ITP,约 30%的慢性 ITP 患儿仍可在确诊后数月或数年自行恢复。尽管大多数患儿在病程中出现 PLT 明显降低,但是发生严重出血的比例很低,颅内出血的发病率约为 0.1%~0.5%^[3]。约 3%的儿童慢性 ITP 为自身免疫性疾病的前驱症状,经数月或数年发展为系统性红斑狼疮、类风湿病或 Evans 综合征等^[17]。

(胡群 蒋慧 吴润晖 执笔)

参与本建议审定的专家组成员:吴敏媛 郑胡镛 吴润晖 王天有 竺晓凡 乔丽津 汤静燕 蒋慧 高举 刘文君 盛光耀 孙立荣 胡群 刘爱国 李文益 郝良纯 唐锁勤 赵卫红

参 考 文 献

- [1] Yong M, Schoonen WM, Li L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. Br J Haematol, 2010, 149: 855-864.
- [2] Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective nordic study of an unselected cohort. J Pediatr, 2003, 143:302-307.
- [3] Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group. J Pediatr, 2003, 143: 605-608.
- [4] British Committee for Standards in Hematology General Hematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol, 2003, 120:574-596.
- [5] Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic

- purpura in children. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14:520-525.
- [6] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group. *Blood*, 2009, 113:2386-2393.
- [7] Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol*, 2000, 37:299-314.
- [8] Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*, 2005, 147:521-527.
- [9] Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh (0) (D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2005, 106:1532-1537.
- [10] Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 25:139-144.
- [11] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011, 117: 4190-4207.
- [12] Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52:259-262.
- [13] Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children; Assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*, 2005, 146:217-221.
- [14] 王书杰, 杨仁池, 邹萍, 等. 重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的多中心随机对照试验. *血栓与止血学*, 2010, 15:149-153.
- [15] Angiolillo AL, Davenport V, Bonilla MA, et al. A phase I clinical, pharmacologic, and biologic study of thrombopoietin and granulocyte colony-stimulating factor in children receiving ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy for recurrent or refractory solid tumors; a Children's Oncology Group experience. *Clin Cancer Res*, 2005, 11:2644-2650.
- [16] Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 2009, 373: 1562-1569.
- [17] Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Rieves D, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)*, 2009, 23:1171-1177.
- [18] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010, 115:168-186.
- [19] Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2008, 112:4003-4008.
- [20] Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, et al. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 2008, 100:762-765.

(收稿日期:2013-01-17)

(本文编辑:关卫屏)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

第 13 届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组学术会议征文通知

经中华医学会核准,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组和《中华儿科杂志》编辑委员会拟于 2013 年 10 月 24-27 日在福建省厦门市举办第 13 届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组学术会议[国家级继续医学教育项目,编号 2013-06-01-127(国)]。欢迎广大儿科内分泌遗传代谢病专业和相关专业同道踊跃投稿,积极参加会议交流。大会并将邀请国、内外专家专题报告。

稿件内容:儿科内分泌疾病、遗传代谢病的临床和基础研究进展。

稿件要求:(1)来稿必须是未在国内外公开发表的学术论文。(2)请提供大中文摘要 1 份,800~1000 字,内容包括目的、方法、结果、结论四部分。请认真核对摘要内容,文责自负。(3)稿件上须写清文题,在文题下注明作者姓名和工

作单位、邮政编码,以方便邮寄会议通知。(4)投稿方式:本次会议只接受网上投稿,不接收纸质和 Email 投稿。请登录网站:<http://www.cmaped.org.cn/index/index.html>,点击页面中部的“会议·征文·消息”栏目的会议名称进入投稿网站注册并进行投稿。(5)截稿日期:2013 年 7 月 31 日。(6)本次会议征文不收取审稿费。

联系人:江澜,电话 010-85158218。地址:北京东四西大街 42 号,中华医学会《中华儿科杂志》编辑部,邮编 100710。Email:zhonghuaerke@163.com(此邮箱不接受投稿)。

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组
中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会