

# 单中心儿童原发性慢性难治性免疫性血小板减少症临床特点分析\*

朱筱旌<sup>1</sup> 马静瑶<sup>1</sup> 谷昊<sup>1</sup> 胡玉<sup>1</sup> 刘会青<sup>1</sup> 杨碧熙<sup>1</sup> 张佳璐<sup>1</sup> 赵莎莎<sup>1</sup> 吴润晖<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨儿童原发性慢性难治性免疫性血小板减少症患者的临床基本特征,为制定诊疗策略提供依据。方法:回顾性收集2016年4月至2019年5月我院血液肿瘤中心收治的符合慢性/难治性(血小板数量持续 $<20\times 10^9/L$ )血小板减少症诊断患儿、在首次来该院诊疗时既往临床资料,并分析总结。结果:共收集到符合入组要求患儿67例,其中男35例,女32例,男:女=1.09:1.00;中位发病年龄4.39岁(范围6个月~12.16岁),中位病程1.75年(范围1个月~10年),中位血小板基线值 $5\times 10^9/L$ (范围 $0\sim 18\times 10^9/L$ ),极重度血小板减少( $<10\times 10^9/L$ )52例(77.61%);Buchanan出血评分 $\geq 3$ 分仅7例(10.45%),在极重度血小板减少中仅6例(8.96%)。全部患儿既往反复应用提升血小板一线治疗:丙种球蛋白中位应用次数2(范围0~9)次/年,糖皮质激素类药物中位应用天数84(范围0~365)d/年;部分患儿既往应用二线治疗:3例(4.48%)使用细胞毒药物,2例(2.99%)使用雄激素,27例(40.30%)使用利妥昔单抗,4例(5.97%)使用环孢素,1例(1.49%)使用霉酚酸酯;33例(49.25%)使用2种以上药物。结论:儿童原发性慢性难治性免疫性血小板减少症起病多在学龄前期,男女发病无明显差别;以极重度血小板减少为主,但严重出血少见;因病情迁延,多反复使用激素、丙种球蛋白治疗,并多联合其他对儿童毒副作用大的三线药物治疗;目前急需探索安全、有效的靶向分层精准治疗。

**[关键词]** 儿童;原发性慢性难治性血小板减少症;临床特点;治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.007

**[中图分类号]** R558.2 **[文献标志码]** A

## Clinical characteristics of primary chronic refractory immune thrombocytopenia in single center in children

ZHU Xiaojing MA Jingyao GU Hao HU Yu LIU Huiqing YANG Bixi  
ZHANG Jialu ZHAO Shasha WU Runhui

(National Children's Medical Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University Blood Tumor Center, Beijing Key Laboratory of Children's Blood Disease and Tumor Molecular Typing, National Key Discipline of Pediatrics, Key Laboratory of the Ministry of Education for Research on Major Pediatric Diseases, Beijing, 100045, China)

Corresponding author: WU Runhui, E-mail: runhuiwu@hotmail.com

**Abstract Objective:** To explore the clinical characteristics of children with primary chronic refractory immune thrombocytopenia, and to provide the basis for making diagnosis and treatment strategies. **Methods:** From April 2016 to May 2019, the patients with chronic/refractory thrombocytopenia (the number of platelets continuously  $<20\times 10^9/L$ ) admitted to the blood tumor center of our hospital were retrospectively collected, and the previous clinical data were analyzed and summarized when they first came to the hospital for diagnosis and treatment. **Results:** A total of 67 cases were collected, including 35 males and 32 females, the ratio of male to female was 1.09:1.00. The median age was 4.39 years (range 6 months to 12.16 years), median duration was 1.75 years (range 1 month to 10 years), the baseline value of median platelet was  $5\times 10^9/L$  (range  $0\sim 18\times 10^9/L$ ), and 52 cases (77.61%) were extremely severe thrombocytopenia ( $<10\times 10^9/L$ ). Buchanan bleeding scores  $\geq 3$  was in only 7 cases (10.45%), and only 6 cases (8.96%) were very severe thrombocytopenia. In all cases, the first-line treatment of promoting platelets had been repeatedly used; median times of application of gamma globulin were 2 (range 0-9) times/year, and the number of days of median application of glucocorticoids was 84 (range 0-365) days/year. Partial cases used second-line treatment: 3 cases (4.48%) used cytotoxic drugs, 2 cases (2.99%) used androgen, 27 cases (40.30%) used rituximab, 4 cases (5.97%) used cyclosporine, 1 case (1.49%) used mycophenolate mofetil. Thirty-three cases (49.25%) used more than 2 kinds of drugs. **Conclusion:** The onset period of children's primary chronic refractory immune thrombocytopenia is mostly in the pre-school period, and there is no

\*基金项目:国家自然科学基金课题(No:81970111);北京市自然科学基金课题(No:7192064);北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心“儿科专项”(No:XTZD20180205);国家科技重大专项(No:2017ZX09304029004)

<sup>1</sup>国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心,儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室,儿科学国家重点学科,儿科重大疾病研究教育部重点实验室(北京,100045)

通信作者:吴润晖, E-mail: runhuiwu@hotmail.com

significant difference between male and female. Most of patients are severe thrombocytopenia, but severe bleeding is rare. Because of the prolonged course of the disease, patients are generally treated with glucocorticoids and gamma globulin repeatedly, even combining with other third-line drugs with great toxicity and adverse events on children. At present, it is urgent to explore safe and effective treatment with precisely targeted.

**Key words** children; primary chronic refractory thrombocytopenia; clinical characteristics; treatment

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是以血小板计数减低及临床出血表现为主的儿童最常见的出血性疾病。在排除遗传性、自身免疫性疾病、血液肿瘤疾病造成的获得性血小板减少症后即可考虑本诊断<sup>[1]</sup>。虽然多数患儿疾病呈自限性过程,但约 20% 患儿表现为慢性难治性 ITP 疾病状态,目前仍治疗困难,面临出血和医疗的双重负担,患儿和家庭生活质量下降<sup>[2]</sup>。本研究旨在通过回顾性总结我院收治的通过相关排他性检查后仍诊断为慢性难治性血小板减少(C/RITP)患儿的既往临床资料,并进行分析总结,探讨儿童原发性 C/RITP 患者的疾病基本特征和治疗现状,为制定合适的诊疗策略提供依据。

## 1 资料与方法

回顾性收集 2016 年 4 月—2019 年 5 月就诊于我院血液肿瘤中心诊断为 C/RITP 患儿,均通过基因二代测序等辅助检查,排除遗传性或获得性血小板减少症,入院时符合 C/RITP 诊断的患儿临床资料。研究患儿均获一级亲属或监护人同意并签署知情同意书。

### 1.1 入组和排除标准

入组标准:①诊断标准符合 2013 版《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议》;②总病程 $\geq 1$ 年或对丙种球蛋白、糖皮质激素治疗超过 1 个月无效,且血小板小于  $20 \times 10^9/L$ 。

排除标准:①二代测序检测出明确或怀疑与遗传性血小板减少症相关的基因且符合遗传性血小板减少症临床诊断;②明确诊断其他血液系统恶性疾病或获得性免疫性或非免疫性血小板减少症。

### 1.2 相关概念和定义

慢性 ITP:病程超过 12 个月的 ITP。

难治性 ITP:对于糖皮质激素、丙种球蛋白等一线治疗无效/减量或停药后反复复发的,仍需要治疗的 ITP<sup>[3]</sup>。

极重度血小板减少:血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 时,为极重度减少。

年化丙种球蛋白冲击次数(次/年):病程中丙种球蛋白总冲击次数(次)/患儿病程(年)。

年化糖皮质激素使用时间(d/年):病程中糖皮质激素总治疗天数(d)/患儿病程(年)。

年化多疗程大剂量地塞米松冲击治疗使用时间(d/年):病程中多疗程大剂量地塞米松冲击治疗

总天数(d)/患儿病程(年)。

Buchanan 评分<sup>[4]</sup>:0-无任何新出血;1-轻微瘀点 $\leq 100$ 个和(或)瘀斑(直径 $\leq 3$  cm) $\leq 5$ 个,无黏膜出血;2-轻度瘀点 $> 100$ 个和(或)瘀斑(直径 $> 3$  cm) $> 5$ 个,无黏膜出血;3-中度明显黏膜出血(鼻出血、牙龈出血、口咽血疱、月经过多、胃肠道出血等),不需要立即治疗或干预;4-严重黏膜出血或可疑内出血(颅内、肺部、肌肉、关节等),需要立即就医或干预;5-危及生命或致命的颅内出血或其他部位出血。

### 1.3 方法

回顾性收集入组 C/RITP 患儿的临床资料,包括基本信息、临床症状、实验室检查及治疗情况等。

### 1.4 统计学处理

使用 SPSS 17 软件对数据进行统计处理。采用描述性分析,其中发病年龄、血小板计数、年化丙种球蛋白冲击次数、年化糖皮质激素使用时间、年化多疗程大剂量地塞米松冲击治疗使用时间等计量资料以中位数(范围)来表示;血小板基线值间出血评分构成比、患儿各年龄段性别组成的关系采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

共入组 67 例原发性 C/RITP 患儿,其中男 35 例,女 32 例,男:女=1.09:1.00,中位发病年龄 4.39 岁(范围 6 个月~12.16 岁),中位病程 1.75 年(范围 1 个月~10 年)。67 例患儿中,34 例(50.75%)无明显诱因,33 例(49.25%)存在诱因,包括病毒感染 30 例,接种疫苗 1 例,感染及接种疫苗 2 例。

按照年龄 $< 1$ 岁、1~3 岁、3~6 岁、6~12 岁、12~18 岁分为 5 组: $< 1$ 岁组 3 例患儿中,男 2 例,女 1 例,男女比例 2:1;1~3 岁组 13 例患儿中,男 7 例,女 6 例,男女比例 1.17:1.00;3~6 岁组 27 例患儿中,男 15 例,女 12 例,男女比例 1.25:1.00;6~12 岁组 23 例患儿中,男 10 例,女 13 例,男女比例 0.77:1.00;12~18 岁组 1 例患儿,为男性,无女性患儿;5 组间性别组成比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.1 血小板数量与出血情况

67 例患儿中,中位血小板基线值  $5 \times 10^9/L$ (范围  $0 \sim 18 \times 10^9/L$ )。无任何出血表现者 4 例(5.97%),皮肤黏膜出血者 62 例(92.54%),合并脏器出血者 6 例(8.96%),包括消化道出血者

5 例,泌尿系出血者 1 例;1 例患儿仅表现为消化道出血而无皮肤黏膜出血表现。按照 Buchanan 出血评分:0 分 4 例(5.97%),1 分 29 例(43.28%),2 分 27 例(40.30%),3 分 7 例(10.45%),无 4~5 分患儿;1 分和 2 分患儿,即仅有皮肤出血而无黏膜及内脏出血者合计占 83.58%。

按照血小板基线值  $0\sim 9\times 10^9/L$ 、 $10\times 10^9/L\sim 19\times 10^9/L$  分为 2 组: $0\sim 9\times 10^9/L$  组 52 例患儿中,出血评分 0~1 分 27 例(51.92%),2~3 分 25 例(48.08%); $10\times 10^9/L\sim 19\times 10^9/L$  组 15 例患儿中,出血评分 0~1 分 6 例(40.00%),2~3 分 9 例(60.00%);2 组均无 4~5 分患儿;2 组间出血评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

67 例患儿中,52 例(77.61%)血小板最低值低于  $10\times 10^9/L$ ,极重度血小板减少者中有 6 例血评分为 3 分,占出血评分 3 分总数的 85.71%。

## 2.2 既往治疗情况

**2.2.1 常规激素丙种球蛋白治疗情况** 所有患儿均使用过丙种球蛋白和(或)糖皮质激素治疗,年化丙种球蛋白冲击次数为 2(范围 0~9)次/年,年化糖皮质激素使用时间为 84(范围 0~365) d/年。

**2.2.2 非常规治疗** 59 例(88.06%)应用了除丙种球蛋白、常规用量激素外的治疗,包括多疗程大剂量地塞米松冲击治疗、细胞毒药物、免疫抑制剂及其他治疗。59 例(88.06%)使用过多疗程大剂量地塞米松冲击治疗,年化多疗程大剂量地塞米松冲击治疗使用时间为 7(范围 0~40) d/年。3 例(4.48%)既往应用细胞毒药物,均为长春新碱类。29 例(43.28%)既往使用免疫抑制剂,包括利妥昔单抗、环孢素、霉酚酸酯和雷帕霉素。就诊于我院前,3 例(4.48%)应用环孢素,1 例(1.49%)使用霉酚酸酯,无一例使用利妥昔单抗和雷帕霉素;全病程中,27 例(40.30%)应用利妥昔单抗,4 例(5.97%)应用环孢素,1 例(1.49%)应用霉酚酸酯,3 例(4.48%)应用雷帕霉素。2 例(2.99%)使用过雄激素治疗,即达那唑。

统计应用不同二线治疗方式患儿数量:2 种 29 例(43.28%),3 种 1 例(1.49%),4 种 2 例(2.99%),5 种 1 例(1.49%);使用超过 2 种以上治疗合计 33 例(49.25%)。

## 3 讨论

原发性 ITP 是儿童最常见的出血性疾病,其特点是血小板计数低,表现为凝血能力下降和出血倾向增加。C/RITP 患儿由于临床血小板减少迁延不愈,有增加出血风险,严重影响患儿的生活质量<sup>[5]</sup>。

本研究中,40.30% 患儿发病时为学龄前期,高于其他年龄段发病率。除此之外,我们发现本研究中发病率并无明显性别差异,且各年龄段间发病不

存在性别差异( $P>0.05$ ),这与付盼<sup>[6]</sup>发现 ITP 患儿性别差异无统计学意义的结论相同。

C/RITP 患儿血小板计数变化很大,Giordano 等<sup>[7]</sup>研究发现血小板计数与出血风险不一定相关,这与我们研究结果相同。根据本研究中对 2 组血小板基线值间出血评分构成关系的  $\chi^2$  检验,认为血小板基线值与临床出血倾向不一定相关。此外,大部分 C/RITP 患儿临床上出血症状较轻<sup>[8]</sup>。本研究中 89.55% 患儿无出血或仅表现为轻度出血;77.61% 患儿为极重度血小板减少,但仅有 8.96% (6 例)患儿出血评分等于 3 分;无出血评分 4~5 分者。需要注意的是,出血评分为 3 分的患儿中,有 85.71% 存在极重度血小板减少,即在临床中需注意防范极重度血小板减少患儿重度出血的可能。

在原发性 C/RITP 患者中,在大多数情况下,不需要定期进行特异性治疗,但有出血并发症和(或)HRQoL 降低的患者需要治疗,如糖皮质激素、免疫球蛋白和(或)免疫抑制剂等<sup>[9]</sup>。对于对丙种球蛋白、激素等常规治疗无效/依赖的 C/RITP 患儿,多需要启用二线治疗,其治疗目标是用最小毒性药物维持血小板数,防止严重临床出血事件<sup>[10]</sup>。2018 年 JWG 和 2019 年 ASH 对于 ITP 治疗指南中指出,对于丙种球蛋白、激素治疗无效/依赖的儿童治疗,首先推荐血小板受体激动剂及利妥昔单抗,相较于脾切除术,其治疗效果相对好而不良影响相对较小<sup>[11-12]</sup>。本研究发现,C/RITP 患儿大多需要长时间或者反复使用激素和丙种球蛋白治疗,88.06% 患儿应用丙种球蛋白、激素外的其他治疗,包括 4.48% 使用细胞毒药物,2.99% 使用雄激素,40.30% 使用利妥昔单抗。2019 年 ASH 指南指出,细胞毒性药物特异性差且不良反应大,雄激素严重影响儿童生长发育,利妥昔单抗体体现一定疗效但应注意感染的风险<sup>[11]</sup>。本研究发现,所有患儿入院前均未给予利妥昔单抗治疗,而对于环孢素、霉酚酸酯的院前使用例数分别占总使用例数比超过一半,这提示仍需推广普及疗效好且不良反应小的血小板受体激动剂(总反应率 89.4%<sup>[13]</sup>)及利妥昔单抗(总反应率 63%<sup>[14]</sup>)等药物,对于细胞毒性药物、雄激素及免疫抑制剂类药物需谨慎使用。除常规治疗外,49.25% 患儿应用超过 2 种以上治疗药物。由此可见,目前国内临床上对于激素、丙种球蛋白无效/依赖的 C/RITP 患儿的精准诊断及治疗缺乏统一认识,尚需多中心大样本的临床试验建立 C/RITP 的规范化个体化诊治体系。

综上所述,儿童原发性 C/RITP 起病多在学龄前期,男女发病无明显差别;以极重度血小板减少为主,但严重出血少见;因病情迁延,多反复使用糖皮质激素、丙种球蛋白治疗,并多联合其他对儿童毒副作用大的三线药物治疗。尤其对处于生长发

育期的儿科患者、需要积极探索提高疗效减少不良反应的精准个体化治疗。

### 参考文献

- [1] Grainger JD, Thind S. A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(2): 73-89.
- [2] Shaw J, Klipatrick K, Eisen M, et al. The incidence and clinical burden of immune thrombocytopenia in pediatric patients in the United States[J]. *Platelets*, 2020, 31(3): 307-314.
- [3] 杨仁池. 难治性原发免疫性血小板减少症定义及临床处理[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(2): 96-98.
- [4] Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Pediatr*, 2002, 141(5): 683-688.
- [5] Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 405-411.
- [6] 付盼. 儿童原发性血小板减少症临床分析及预后因素探讨[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [7] Giordano P, Lassandro G, di Meo NA, et al. A Narrative Approach to Describe QoL in Children With Chronic ITP[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 163.
- [8] Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón P, Jiménez-Castillo RA, et al. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(11): 2513-2520.
- [9] 侯明. 免疫性血小板减少症的治疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1): 6-9.
- [10] 胡玉, 马洁, 马静瑶, 等. 联合应用重组人血小板生成素安全有效治疗婴幼儿重症原发免疫性血小板减少症——单中心数据分析[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3): 166-169, 175.
- [11] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829-3866.
- [12] Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia-Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41 Suppl 5: 1-30.
- [13] Tarantino MD, Despotovic J, Roy J, et al. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(11): e28630.
- [14] Li Y, He Z, Chen Q, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Platelets*, 2019, 30(6): 690-697.

(收稿日期: 2021-06-26)

(上接第 780 页)

- [13] Martínez-Cuadrón D, Montesinos P, Vellenga E, et al. Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy [J]. *Leukemia*, 2018, 32(1): 21-29.
- [14] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years; results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group [J]. *Blood*, 2010, 116(17): 3171-3179.
- [15] Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, et al. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes; results of the MRC AML15 trial [J]. *Leukemia*, 2013, 27(4): 843-851.
- [16] Zhu HH. The History of the Chemo-Free Model in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 592996.
- [17] Jiang H, Liang GW, Huang XJ, et al. Reduced medical costs and hospital days when using oral arsenic plus ATRA as the first-line treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(12): 1319-1324.

(收稿日期: 2021-06-11)