

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

胡群^{1△} 刘爱国¹ 金润铭^{2△} 徐云云² 李建新^{3△} 李晖³ 朱斌^{4△}

[摘要] 目的:探讨我国儿童免疫性血小板减少症(ITP)颅内出血的发生率、相关临床因素及预后。方法:对四大儿童血液病中心 2001—2011 年收治的儿童 ITP 并发颅内出血者 17 例进行回顾性分析。结果:①ITP 患儿颅内出血的发生率为 0.46%。②颅内出血高危因素为急性患儿起病 1 个月内,慢性患儿病程 1 年后;并发感染、剧烈运动和外伤;血小板计数小于 $10 \times 10^9/L$ 。③并发颅内出血者病死率为 11.7%。④积极治疗后预后良好。结论:ITP 患儿的颅内出血是一种可以通过积极治疗而达到有效治愈的疾病,幸存下来的患儿多数无严重的神经系统后遗症。

[关键词] 免疫性血小板减少症;儿童;颅内出血

[中图分类号] R554 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)03-0171-03

Multi-center clinical study on intracranial hemorrhage in children with primary immune thrombocytopenia

HU Qun¹ LIU Aiguo¹ JIN Runmin² XU Yunyun² LI Jianxin³ LI Hui³ ZHU Bin⁴
(¹Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China; ²Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ³Department of Hematology, Wuhan Children's Hospital; ⁴Department of Pediatrics, Xiangyang Center Hospital)
Corresponding author: HU Qun, E-mail: qunhu0464@yahoo. com. cn

Abstract Objective: To explore the incidence, relevant clinical risk factors and prognosis of intracranial hemorrhage in children with primary immune thrombocytopenia (ITP). **Method:** Retrospective analysis was conducted on 17 cases of ITP with intracranial hemorrhage admitted in four children hematologic diseases centers during 2001 to 2011. **Result:** The incidence of intracranial hemorrhage in children with ITP was 0.46%. There were some risk factors for intracranial hemorrhage, such as disease course within 1 month for acute patients and longer than 1 year for chronic patients; concurrent-infection; strenuous exercise; trauma and platelet count less than $10 \times 10^9/L$. The mortality of ITP with intracranial hemorrhage was 11.7% and the prognosis was fine after active treatment. **Conclusion:** Intracranial hemorrhage in children with ITP was a disease which could be effectively cured through active treatment. The majority of survivors did not have severe neurological sequelae.

Key words primary immune thrombocytopenia; children; intracranial hemorrhage

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,超过 80%的患儿可以在 6~12 个月自愈。皮肤黏膜出血是 ITP 最常见的临床表现,颅内出血并不多见,但并发颅内出血仍是 ITP 的主要致死原因。儿童 ITP 的颅内出血发生率目前广泛应用的是 1%~3%,英国血液学会一份重新评估结果发现,早先对儿童 ITP 颅内出血发生率的评估可能过高,更接近于 0.1%~0.5%^[1-2]。我国目前尚无大样本、多中心的儿童 ITP 颅内出血发生率的

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(武汉, 430030)
²华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科
³武汉市儿童医院血液科
⁴襄阳市中心医院儿科
[△]共同第一作者
通信作者:胡群, E-mail: qunhu0464@yahoo. com. cn

报道。本文对湖北地区四大儿童血液病中心近 10 年住院 ITP 患儿进行回顾性分析,旨在研究我国儿童 ITP 颅内出血的发生率、相关临床因素及预后。

1 资料与方法

湖北地区四大儿童血液病中心(同济医院、协和医院、武汉市儿童医院及襄阳市中心医院)2001—2011 年收治的 ITP 患儿 3 646 例,诊断均符合我国儿科血液学组制定的儿童 ITP 诊断标准^[3]。

2 结果

2.1 ITP 患儿颅内出血的发生率

3 646 例患儿发生颅内出血 17 例,发生率为 0.46%。男 10 例,女 7 例;年龄 3 个月~14 岁,中位年龄 6.5 岁;2 例患儿因病情危重仅临床诊断,未行头颅 CT 扫描,其余 15 例均进行头颅 CT 扫描证

实。

2.2 儿童 ITP 颅内出血的临床资料分析

2.2.1 病程 17 例 ITP 患儿中急性 10 例,慢性 7 例。发生颅内出血时的病程 2 d~12 年。1 个月以内 7 例,1~6 个月 3 例,6~12 个月 1 例,大于 12 个月 6 例。

2.2.2 诱因 上呼吸道感染 7 例,脑外伤 2 例,剧烈运动 1 例,无任何诱因 7 例。

2.2.3 临床表现 所有患儿均有不同程度的皮肤淤点、淤斑,多数不伴明显神经系统症状,2 例有头痛,1 例伴嗜睡;2 例同时伴消化道出血,2 例伴鼻出血。

2.2.4 血小板计数 发生颅内出血时血小板计数为 $0\sim32\times10^9/L$,平均血小板计数 $9.8\times10^9/L$ 。以 $10\times10^9/L$ 以下者为多,占 71%(12/17)。

2.2.5 影像学检查 15 例行头颅 CT 扫描患儿中,蛛网膜下腔出血 7 例,颅内血肿 10 例(其中 2 例同时伴蛛网膜下腔出血)。

2.2.6 骨髓检查 14 例行骨髓细胞学检查者均符合 ITP 诊断,其巨核细胞计数 54~375 个,平均 167.3 个。巨核细胞计数 100 以上者 10 例,100 以下者 4 例。

2.2.7 治疗及转归 所有患儿均接受了血小板输注、IVIG 及大剂量皮质激素治疗。除 2 例死亡、1 例放弃外,均获好转,截止出院前 1 例右侧肢体活动障碍及继发性癫痫,其他患儿无神经系统后遗症发生。2 例死亡,病死率 11.7%(2/17),在本组 3646 例患儿中因颅内出血所致死亡率为 0.05%(2/3646)。有 3 例患儿接受了长期随访,恢复良好,均没有留下任何神经系统后遗症。

3 讨论

近年来,儿童 ITP 治疗的观念发生了很大的变化。多数儿童血液病医生均可接受的关于 ITP 治疗的观点为:ITP 治疗的主要目的是改善出血症状,而不是将血小板计数提高到正常水平。故对于出血症状不明显的患儿,可以采取“等待、观察”的策略,而不管血小板计数的多少^[4]。在这种背景下,颅内出血的预测或早期发现显得更为重要。

全球多个研究中心均已经证实,儿童 ITP 的颅内出血发生率低于广泛应用的 1%~3%,欧洲的资料更接近于 0.1%~0.3%^[1-2]。他们的资料提示:ITP 的颅内出血可能存在有一定的诱因,但颅内出血不一定是致命的。颅内出血没有高发期,可以出现在血小板计数小于 $(10\sim15)\times10^9/L$ 时期的任何时候。一份来自印度的临床资料表明,750 例儿童及青少年 ITP 患者中^[6],17 例发生颅内出血,年龄 10 个月~18 岁。10 例急性 ITP,7 例慢性 ITP。9 例发生在初诊后 1 个月。4 例以颅内血肿的形式发生。发生颅内出血时的中位血小板计数为 $12\times10^9/L$ 〔2

$\sim50)\times10^9/L$ 〕。其中 4 例死于颅内出血,死亡率为 24%,与美国的报道类似,但美国儿童 ITP 颅内出血发生率为 0.19%^[7-8]。日本 1990—1995 年的 772 例 ITP 患儿中有 4 例发生了颅内出血,发生率为 0.52%,没有死亡病例^[9]。

本组 3646 例住院 ITP 患儿中颅内出血的发生率为 0.46%,更接近于日本的报道。由于本次统计均在大的儿童医疗中心进行,危重患者较为集中,且没有将门诊患者计数在内,实际颅内出血的发生率可能低于 0.46%。ITP 患者的颅内出血可以发生在确诊后的任何时期,甚至可以以颅内出血为首发表现。多数的颅内出血发生在 ITP 开始治疗后,最短发生在病程的第 2 天,最长发生在病程的 12 年。急性患者以发病后 1 个月内颅内出血多见,慢性患者颅内出血以病程 1 年以后多见。ITP 患儿颅内出血可能存在一些诱因,比如,感染、外伤等。本组有 6 例患儿以上呼吸道感染为诱因,3 例患儿发病前有脑外伤及剧烈运动史,但有 7 例无明显诱因。说明感染和外伤是儿童 ITP 合并颅内出血的重要诱因,临床医生应引起高度重视。儿童 ITP 的颅内出血多为急性,出血症状较轻,多数无典型的神经系统表现。本组病例发生颅内出血时血小板计数为 $(0\sim32)\times10^9/L$,平均血小板计数 $9.8\times10^9/L$,以 $10\times10^9/L$ 以下者为多,血小板计数小于 $10\times10^9/L$ 者占 71%(12/17)。因此极低的血小板计数(血小板计数小于 $10\times10^9/L$)是儿童 ITP 发生颅内出血的高危因素。尽管本组 3646 例 ITP 患儿中因颅内出血所致死亡率为 0.05%,但在 17 例颅内出血的患儿中,病死率仍高达 11.7%,因此颅内出血仍是 ITP 患儿的主要致死原因。颅内出血的部位以蛛网膜下腔出血为多,还有不同部位的颅内血肿。

综上所述,本组病例的颅内出血高危因素为急性患儿起病 1 个月内,慢性患儿病程 1 年后;并发感染、剧烈运动和外伤;血小板计数小于 $10\times10^9/L$ 。

由于儿童 ITP 的自限性及治疗药物的不良反应,多数专家不主张过早、过强的治疗,但当血小板计数显著降低时(尤其是血小板计数小于 $10\times10^9/L$ 时),仍有必要积极治疗,迅速提高血小板计数,防止严重出血的发生。国内外对该类患者的治疗采用大剂量糖皮质激素、IVIg 以及血小板输注,均取得满意的疗效。本组患儿除 1 例放弃、2 例死亡外,多数也获得满意疗效,无急诊手术者。总之,ITP 患儿的颅内出血,仍是一种可以通过积极的治疗而达到有效治愈的疾病,幸存下来的患儿多数无严重的神经系统后遗症。

参考文献

[1] LILLEYMAN J S. Intracranial haemorrhage in idio-

[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16: 376—383.

[7] AOKI T, NISHIYAMA T, IMAHASHI N, et al. Lymphopenia following the completion of first-line therapy predicts early relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. Ann Hematol, 2012, 91: 375—382.

[8] HANS C P, WEISENBURGER D D, GREINER T C, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. Blood, 2004, 103: 275—282.

[9] NIITSU N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas[J]. Int J Hematol, 2010, 92: 231—237.

[10] JANG G, YOON D H, KIM S, et al. Addition of rituximab to the CHOP regimen has no benefit in patients with primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma [J]. Korean J Hematol, 2011, 46: 103—110.

[11] TALAULIKAR D, CHOUDHURY A, SHADBOLT B, et al. Lymphocytopenia as a prognostic marker for diffuse large B cell lymphomas[J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49: 959—964.

[12] 舒文秀, 乐静, 万斌, 等. 淋巴细胞绝对数减少在非霍奇金淋巴瘤中的临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(5): 273—275.

[13] GISSELBRECHT C, GLASS B, MOUNIER N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 4184—4190.

[14] ZHUXIA J, JINYUAN H, LING C, et al. P53 deletion is independently associated with increased age and decreased survival in a cohort of Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2012: 1—12.

[15] YOON S, JEON Y, PAIK J, et al. MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal centre-like B cell (GCB) type[J]. Histopathology, 2008, 53: 205—217.

(收稿日期: 2012-06-26)

(上接第 172 页)

pathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology [J]. Arch Dis Child, 1994, 71: 251—253.

[2] 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[J]. Br J Haematol, 2003, 120: 574—596.

[3] 中华医学会儿科学分会血液学组. 特发性血小板减少性紫癜诊疗建议(修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(1): 50—51.

[4] The american society of hematology. 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2011, 117: 4190—4207.

[5] LUSHER J M, EMAMI A, RAVINDRANATH Y, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: the case for management without corticosteroids[J]. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1984, 6: 149—157.

[6] CHOUDHARY D R, NAITHANI R, MAHAPATRA M, et al. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52: 529—531.

[7] PSAILA B, PETROVIC A, PAGE L K, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases[J]. Blood, 2009, 114: 4777—4783.

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

[9] IYORI H, BESSHO F, OOKAWA H, et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese Study Group on childhood ITP[J]. Ann Hematol, 2000, 79: 691—695.

(收稿日期: 2012-08-24)