

妊娠合并原发性免疫性血小板减少症的诊疗策略^{*}

Diagnosis and treatment strategy of pregnancy complicated with primary immune thrombocytopenia

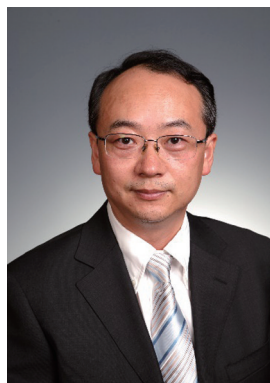
侯明¹ 王琳¹

[关键词] 原发性免疫性血小板减少症;妊娠;诊断;治疗

Key words primary immune thrombocytopenia; pregnancy; diagnosis; treatment

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.002

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A



专家简介:侯明,山东大学齐鲁医院肿瘤中心主任、血液科主任,山东省血液免疫重点实验室主任,泰山学者、山东大学二级教授、博士生导师。ITP 国际工作组指南制定专家组成员,ASH 资深会员、APSTH 执委,中华医学会血液学分会常委,中国病理生理学会实验血液学会常委,中国医师协会血液科医师分会副会长。在 ITP 发病机制、规范化诊断和治疗方面经验丰富,成果卓著,多次获得教育部自然科学奖、科学技术进步奖等重要奖励。致力于 ITP 的基础与临床研究,在国内外处于领先水平,为国内乃至国际 ITP 诊断治疗领域首屈一指的医学大家。

血小板减少是妊娠期常见的血液系统异常,发病率为 7%~12%^[1]。我国通常将 2 次血小板计数(PLT) $<100 \times 10^9/L$ 诊断为血小板减少。妊娠期血小板减少病因复杂多样,能否早期识别并正确处理对保障母婴生命安全至关重要。原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是导致妊娠早期及中期血小板减少的主要原因^[2]。多数患者没有出血表现或仅表现为皮肤黏膜出血^[3]。PLT $<10 \times 10^9/L$ 时,患者自发活动性出血、胎盘早剥及产后出血的风险增加。在 2020 年版的《成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南》中增加了妊娠合并 ITP 的诊治内容^[4]。

本文通过对 1 例妊娠合并 ITP 患者诊疗过程的详细分析,结合文献复习,介绍此类疾病的临床处理。

患者,女,32 岁,2 年前体检发现血小板减少(PLT $67 \times 10^9/L$),无皮肤瘀斑、鼻出血、牙龈出血、月经增多等活动性出血。未行诊治。1 年前患者怀孕 2 个月时反复发生鼻出血,PLT 下降至 $12 \times 10^9/L$ 。收入我院血液科病房。入院体检的阳

性体征:双下肢散在瘀点。血常规:WBC $6.14 \times 10^9/L$,HGB 121 g/L,PLT $13 \times 10^9/L$;病毒筛查(HBV、HCV、HIV)均为阴性;抗核抗体、抗心磷脂抗体、抗 β -GP I 抗体、狼疮样抗凝物等多种自身抗体均为阴性。诊断:①妊娠 9⁺² 周;②ITP(慢性,出血评分 1 分)。给予鼻腔油纱条填塞止血及输注血小板,患者出血停止,出院休养。8 周后患者出现口腔血疱,当地医院查血常规示 PLT $26 \times 10^9/L$,给予泼尼松口服,0.5 mg/(kg·d),治疗 2 周后 PLT 升至 $42 \times 10^9/L$,口腔血疱消退。此后患者一直按上述剂量服用泼尼松,PLT 波动在 $35 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 。妊娠 38 周时,患者出现下肢瘀斑并血尿,PLT 降至 $10 \times 10^9/L$ 。当地医院静脉输注人免疫球蛋白(IVIg)0.4 g/(kg·d),共 3 d,血小板未见回升,复来我院。血常规:WBC $5.1 \times 10^9/L$,HGB 118 g/L,PLT $14 \times 10^9/L$ 。诊断:①妊娠 38⁺⁴ 周;②ITP(慢性,出血评分 3 分)。继续应用 IVIg 0.4 g/(kg·d)冲击治疗 2 d,联合 rhTPO 300 U/(kg·d),同时减停泼尼松。4 天后血尿停止,PLT 升至 $44 \times 10^9/L$,之后血小板稳步上升,14 天后 PLT 升至 $85 \times 10^9/L$ 。在硬膜外麻醉下顺利实施剖宫产术,新生儿评估各项指标正常,未发生新生儿血小板减少。患者产后血小板波动在 $30 \times 10^9/L \sim 40 \times 10^9/L$,无出血表现,观察随

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:81100348、81973994、81770114)

¹山东大学齐鲁医院血液科(济南,250012)

通信作者:王琳,E-mail:zhongyanpao@163.com

访中。

1 诊断及鉴别诊断

妊娠合并 ITP 同样缺乏特异性的诊断指标。ITP 可发生于妊娠前,妊娠后血小板减少进行性加重,多在晚期妊娠降至低谷,但无该病史并不能除外妊娠合并 ITP 诊断。实验室检查可参考非妊娠 ITP 患者,需要注意的是,对于既往有流产史的妊娠 ITP 患者要关注抗心磷脂抗体、狼疮样抗凝物、抗 β -GP I 抗体的筛查,排除抗磷脂抗体综合征。如果仅表现为血小板减少或可以解释的贫血,图片无血细胞形态异常,原则上不推荐骨髓检查。如妊娠前无血小板减少病史,需要排除其他引起妊娠期血小板减少的常见原因,包括妊娠期血小板减少症、先兆子痫、结缔组织病、感染、药物、弥散性血管内凝血、妊娠期血栓性微血管病(TTP/HUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、营养元素缺乏等^[5]。其中妊娠期血小板减少症最为常见,一般发生于妊娠中晚期,PLT 很少低于 $75 \times 10^9/L$;患者既往无血小板减少病史,临床无出血症状;产后 1~2 个月内恢复正常,再次怀孕可复发;胎儿或新生儿血小板减少的发生率很低,母婴无出血或出血风险,多不需要治疗。先兆子痫多在妊娠 20 周后出现高血压、蛋白尿,部分孕妇可伴肝肾功能异常,出现水肿和胎盘受累,导致胎盘功能减退、胎儿生长受限、胎儿缺氧、胎死宫内等,病情进展迅速时需终止妊娠。

本例患者为初产妇,妊娠前曾有血小板减少病史,未明确 ITP 诊断。妊娠后血小板减少加重,除了皮肤瘀斑,无其他临床表现,实验室检查未见其他异常,因此妊娠合并 ITP 诊断成立。

2 治疗指征

降低妊娠期及围产期的出血风险是妊娠合并 ITP 的治疗目标。据统计,15%~35% 妊娠合并 ITP 的患者需要治疗^[6]。除分娩期外,妊娠合并 ITP 的治疗指征与非妊娠患者一致。判断依据为患者有无出血症状及 PLT 水平。无活动性出血且 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 或无急症分娩表现,可观察随访。若 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 但有出血表现或临近分娩,血小板未能达到侵入性操作需要的安全数值时需要治疗。如实行阴道分娩,建议 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$;如在硬膜外麻醉下实行剖宫产,建议 $PLT \geq 80 \times 10^9/L$ ^[7]。

本例患者在妊娠过程中先后出现鼻出血、口腔血疱、血尿等活动性出血,PLT $14 \times 10^9/L$,如行剖宫产,出血风险大,因此需要治疗提升 PLT。

3 一线治疗

妊娠合并 ITP 患者的一线治疗包括糖皮质激素及 IVIg。泼尼松较少透过胎盘屏障,对胎儿影响较小,故为首选的糖皮质激素。建议在中晚期应

用,0.25~0.50 mg/kg,1 次/d。2~14 天起效,减量至 5~10 mg/d,维持 $PLT \geq 30 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$,有效率不足 40%^[8]。用药期间注意监测血压、血糖,定期评估胎儿生长发育及胎盘功能,分娩后根据产妇 PLT 逐渐减停糖皮质激素,必要时换用其他二线药物。IVIg 适用于糖皮质激素治疗无效、不良反应不能耐受以及急症分娩时,剂量为 1000 mg/kg 单次给药或 $400 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times (3 \sim 5) \text{ d}$ 。多数 1~3 天内起效,但疗效不能长期维持,必要时可重复使用。

本例妊娠早期发生鼻出血,但此期药物治疗对胎儿影响大,因此以输注血小板减轻出血症状为主。妊娠中期患者口腔血疱,给予泼尼松一线治疗,效果尚可,出血控制,PLT 基本可稳定在相对安全水平。

4 二线治疗

目前可选方案较少,主要是激素和 IVIg 的两药联合治疗,如泼尼松或大剂量甲泼尼龙联合 IVIg。另外,对于糖皮质激素/IVIg 治疗无效的妊娠 ITP 患者,给予 rhTPO $300 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 14 \text{ d}$,总体有效率达 74.2%,短期应用安全性好,与健康对照相比,无明显不良事件发生^[9-10]。目前已被指南推荐可作为妊娠合并 ITP 治疗的二线用药^[4]。一、二线治疗均无效的中晚期 ITP 患者可尝试某些免疫抑制剂。虽然研究证实硫唑嘌呤、环孢素 A 可用于妊娠合并系统性红斑狼疮及肾移植患者,但治疗 ITP 妊娠患者样本量较少,多为病例报道,尚缺乏足够的循证医学证据,且起效较慢,约 3~6 个月。利妥昔单抗可能影响新生儿免疫功能,因此不推荐用于妊娠合并 ITP 的治疗。长春新碱、环磷酰胺等细胞毒药物及达那唑、霉酚酸酯致畸作用明确,严禁用于妊娠患者。虽然国外有应用小分子 TPO 受体激动剂艾曲泊帕成功治疗妊娠合并 ITP 的报道,但因其分子量小,可能通过胎盘屏障,对胚胎发育产生不良影响,故不推荐应用。

本例患者临近分娩时血小板明显下降并发生血尿,泼尼松联合 IVIg 治疗效果不佳,应用 rhTPO 后血小板快速上升,达到实施剖宫产的安全阈值,母女平安。

5 围产期 ITP 患者的监测及处理

ITP 患者发生出血、胎盘早剥、早产及产后出血的风险增加,需要严密的围产期保健及多学科的密切合作。孕 28 周后需加强血常规监测,每 1~2 周监测 1 次。重症 ITP 妊娠患者发生产后出血的概率较大,甚或危及生命。迄今为止规模最大的一项有关 ITP 妊娠患者的全球多中心队列研究显示,应用 MONITOR 模型可以早期预测 ITP 患者产后出血的风险,该模型纳入的临床评估指标包括是否有合并症、WHO 出血评分、分娩前是否有血

小板输注、胎盘异常、PLT水平、既往子宫手术史以及是否初产。各项指标得分累加,积分越高,产后出血风险越大^[11]。

I TP患者分娩的新生儿发生中重度血小板减少(PLT $<50\times 10^9/L$)的风险较低($<15\%$),重度血小板减少(PLT $<20\times 10^9/L$)不足5%。血小板减少相关的出血多发生在分娩后24~48 h,此时血小板降至最低。之后逐渐回升,多于4~6周内恢复。因此,分娩时及产后1周内需密切监测新生儿PLT。鉴于新生儿颅内出血的风险非常低(0~1.5%),且没有证据表明剖宫产相比于阴道分娩更安全,因此妊娠合并I TP的分娩方式应根据产科因素单独考量决定。目前尚无临床指标可以预测I TP孕妇所分娩的新生儿发生血小板减少的可能性,包括孕妇PLT、血小板抗体水平、治疗效果、是否行脾切除等。但如果患者既往分娩的新生儿发生过血小板减少,此次分娩发生新生儿血小板减少的可能性增加。

综上所述,I TP是妊娠合并中重度血小板减少的主要原因,早期妊娠如无活动性出血,可给予临床观察、监测PLT,有出血症状时给予血小板输注。中晚期妊娠如具备治疗指征,可首选低剂量泼尼松,临近分娩可首选IVIg,但一线治疗的有效率明显低于非妊娠患者。出于妊娠人群的安全性考虑,新的治疗方案的临床试验开展受限,可选择的二线药物较少。妊娠晚期可短期应用rhTPO。对于有生育意向的I TP女性患者,应结合PLT水平、临床表现、治疗效果以及医疗资源的可及性给出是否适合妊娠的建议。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 1993, 329(20): 1463-1466.
- [2] Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy [J]. Blood, 2017, 130(21): 2271-2277.
- [3] ACOG Practice Bulletin No. 207 Summary: Thrombocytopenia in Pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(3): 589-591.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.
- [5] Provan D, Arnold DM, Bussell JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817.
- [6] Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, et al. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Am J Hematol, 2012, 87(1): 15-21.
- [7] Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(6): 1299-1316.
- [8] Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. Blood, 2016, 128(10): 1329-1335.
- [9] 王琳, 侯明. 我如何治疗妊娠合并原发性免疫性血小板减少症 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(12): 977-979.
- [10] Kong ZY, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. Blood, 2017, 130(9): 1097-1103.
- [11] Huang QS, Zhu XL, Qu QY, et al. Prediction of postpartum hemorrhage in pregnant women with immune thrombocytopenia: Development and validation of the MONITOR model in a nationwide multicenter study [J]. Am J Hematol, 2021, 96(5): 561-570.

(收稿日期:2022-05-12)