

# 我如何治疗妊娠合并原发性免疫性血小板减少症

王琳 侯明

山东大学齐鲁医院血液科, 济南 250012

通信作者: 侯明, Email: houming@medmail.com.cn

基金项目: 国家自然科学基金(81770114)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.001

## How I treat primary immune thrombocytopenia in pregnancy

Wang Lin, Hou Ming

Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Hou Ming, Email: houming@medmail.com.cn

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是最常见的出血性疾病,免疫功能异常导致血小板破坏过多/巨核细胞产板不良是其发病机制。ITP的主要临床表现为皮肤瘀点瘀斑、黏膜渗血及乏力。妊娠期合并血小板减少是常见的妊娠期合并症,可由多种疾病引起,以妊娠相关血小板减少最常见(占60%~70%),妊娠合并ITP亦是比较常见的原因(占3%~5%)<sup>[1]</sup>。ITP是妊娠早中期血小板减少的主要原因<sup>[2]</sup>。

妊娠合并ITP的表现与非孕期相同,多数患者为无症状性血小板减少,部分患者可出现皮肤瘀点、牙龈出血、鼻出血、易瘀青等,严重血小板减少(PLT < 10×10<sup>9</sup>/L)患者可发生自发出血、胎盘早剥及产后出血。ITP可发生于妊娠前,亦可发生于妊娠后。随孕周增加,血小板减少进行性加重,多在晚期妊娠达低谷。15%~35%妊娠合并ITP的患者需要治疗<sup>[1]</sup>。

由于分娩时母体的IgG型抗血小板抗体可通过胎盘进入胎儿血循环,可导致胎儿一过性血小板减少。资料显示,妊娠合并ITP患者分娩的新生儿中约9%表现为中度血小板减少(PLT < 50×10<sup>9</sup>/L),4%表现为重度血小板减少(PLT < 20×10<sup>9</sup>/L)。但新生儿颅内出血的发生率 < 1%。4~6周内血小板减少可自行恢复。本文我们介绍1例妊娠合并ITP患者的诊疗经过并阐述笔者对此类患者的临床诊断及治疗思路。

患者,女,26岁,8年前无明显诱因出现牙龈出血、鼻出血、双下肢瘀点,自觉乏力明显,无心悸,无

头痛头晕,无黑便,无发热,无咳嗽咳痰。就诊于当地医院,行骨髓穿刺及相关检查,诊为“ITP”,给予糖皮质激素治疗,好转出院。后因病情反复入院,给予糖皮质激素治疗,效果好。1年前患者无明显诱因再次出现鼻出血,至我院急诊,查血常规PLT 1×10<sup>9</sup>/L,行鼻腔填塞治疗及输注血小板后收入我科病房,给与利妥昔单抗及重组人血小板生成素(rhTPO)治疗,血小板计数升至(50~65)×10<sup>9</sup>/L后出院。8个月前患者怀孕后血小板计数下降至(30~40)×10<sup>9</sup>/L,无鼻出血、牙龈出血及阴道流血等出血症状。5d前于当地医院查血常规:WBC 8.74×10<sup>9</sup>/L, HGB 102 g/L, PLT 2×10<sup>9</sup>/L,当地给予静脉丙种球蛋白(IVIG)冲击3d后效果差,遂转来我院。入院查体:神志清,精神可,发育正常,自主体位。双下肢见散在瘀点,无黄染,浅表淋巴结未触及肿大;颈软,双肺呼吸音清;腹部膨隆;血常规:WBC 7.66×10<sup>9</sup>/L, HGB 119 g/L, MCV 75 fl, MCHC 310 g/L, PLT 14×10<sup>9</sup>/L;血清铁 5.1 μmol/L;乙型肝炎、丙型肝炎、HIV筛查均为阴性;风湿系列和抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)均为阴性。

诊断:①妊娠37周;②ITP;③缺铁性贫血。给予泼尼松 15 mg/d口服。5d后PLT 12×10<sup>9</sup>/L,加用rhTPO 300 IU·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。10d后PLT 64×10<sup>9</sup>/L,14d后PLT 72×10<sup>9</sup>/L。转入产科行剖宫产术,顺利产下一健康男婴。新生儿出生时血小板计数正常。患者产后血小板计数稳定在(40~50)×10<sup>9</sup>/L,观察随访。

在本例患者的诊疗过程中,我们的思考及选择

如下:

### 一、妊娠合并ITP如何诊断

与ITP类似,妊娠合并ITP亦缺乏特异性的指标。其诊断要点如下:①妊娠前ITP病史对妊娠合并ITP诊断有重要意义,但无该病史并不能除外妊娠合并ITP诊断;②至少2次以上血常规检查示血小板减少,需同时做血涂片观察血细胞形态以排除假性血小板减少(血涂片可见血小板聚集)、遗传性血小板减少(血小板形态异常)等;③脾脏一般不大,若脾大需排除脾亢、自身免疫性疾病、淋巴系统增殖性疾病等;④除外其他妊娠期血小板减少性疾病,如妊娠相关血小板减少、HELLP综合征、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)等。

明确妊娠合并ITP的诊断需进行全血细胞计数、外周血涂片、肝功能、甲状腺功能、免疫球蛋白定量、风湿系列、HIV、HCV、HBV、幽门螺杆菌定性等实验室检查。血小板糖蛋白特异性自身抗体检测、血小板生成素水平检测、骨髓细胞学检查不作为妊娠期ITP的常规诊断项目,一般用于在诊断遇到困难或治疗失败后对诊断进行再评估。

对于妊娠后首发的血小板减少,需要对病因进行仔细甄别。妊娠相关血小板减少是妊娠期最常见的血小板减少症(发生率为70%~80%),其次为先兆子痫(发生率为15%)。其他病因还包括结缔组织病、药物、感染、遗传性血小板减少症、HELLP综合征及急性妊娠脂肪肝等<sup>[3]</sup>。因此需要血液科和产科医师密切合作,明确诊断。

本例患者妊娠前即有ITP病史,糖皮质激素、rhTPO及利妥昔单抗治疗均有效,妊娠后血小板计数再度下降,至妊娠晚期降至 $2 \times 10^9/L$ ;白细胞计数正常,虽有贫血,但证实为缺铁性贫血,且外周血涂片未见异常,自身抗体相关检查均为阴性,患者无高血压等其他表现,因此妊娠合并ITP诊断明确。

### 二、妊娠合并ITP的治疗指征

妊娠合并ITP的处理需产科、血液科及新生儿科医师协作完成。对于诊断为ITP或疑似ITP病例,需动态观察血小板计数变化。妊娠早中期每月、孕28周后每2周、孕36周后每周检测血常规1次。孕龄 $< 36$ 周、无出血及急症分娩表现且 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 者,可观察随访。妊娠期 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 但有出血表现时需进行干预。侵袭性操作如手术、分娩或麻醉时需维持更高的血小板水平。如阴道分娩,要求 $PLT > 50 \times 10^9/L$ ;剖宫

产,要求 $PLT > 80 \times 10^9/L$ <sup>[4]</sup>。此例患者已临近分娩,但血小板计数仅为 $2 \times 10^9/L$ ,不能满足分娩的要求,因此具备治疗指征。

### 三、如何选择一线治疗

与非妊娠人群相同,妊娠合并ITP的一线选择包括糖皮质激素及IVIG。不同类型糖皮质激素被胎盘灭活的程度不同。与地塞米松相比,泼尼松较少透过胎盘屏障影响胎儿,因此妊娠合并ITP患者首选泼尼松。泼尼松常用剂量为 $0.25 \sim 0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (分次或顿服)。2~14 d起效,4~28 d疗效达高峰后逐步减量至 $\leq 15 \text{ mg/d}$ ,维持 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 。泼尼松治疗4周无反应,提示治疗无效,应迅速减量至停用。研究显示:孕早期应用糖皮质激素可导致胎儿唇腭裂的发生率增加<sup>[5]</sup>。因此,建议在妊娠中晚期低剂量应用。同时需注意观察糖皮质激素特有的不良反应(妊娠期糖尿病、高血压、早产、胎盘早剥等)。当糖皮质激素治疗无效、泼尼松维持剂量 $> 30 \text{ mg/d}$ 、孕妇不能耐受其不良反应以及需快速提升血小板水平时,可考虑IVIG。目前国内推荐应用IVIG  $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 。应用IVIG后6~72 h内血小板计数即可增加,一线治疗的有效率为40%<sup>[6]</sup>。本例患者在当地医院曾应用IVIG治疗,无效;转来我院后给予低剂量泼尼松口服。

### 四、二线治疗的选择

对于一线治疗无效的妊娠合并ITP患者,可考虑大剂量甲泼尼龙( $1000 \text{ mg/d}$ )与IVIG联合应用<sup>[7]</sup>。

免疫抑制剂及细胞毒性药物仅限于一、二线治疗均无效的严重ITP患者,且只适用于中、晚期妊娠。硫唑嘌呤属妊娠D类用药,对于妊娠合并系统性红斑狼疮及肾移植患者是安全的<sup>[8]</sup>,用于ITP妊娠患者尚属小样本研究,起效需3~6个月,可能影响新生儿的造血及免疫系统。目前已有环孢素A、氨苯砞、Campath-1H等药物治疗妊娠ITP患者的零星报道,但均缺乏足够的循证医学证据,不宜作为常规推荐。

研究证实利妥昔单抗可能导致新生儿出生后第1年内B淋巴细胞发育异常。因此不推荐用于妊娠合并ITP的治疗,且应用利妥昔单抗治疗的ITP患者建议避孕6~12个月后再考虑妊娠。达那唑、霉酚酸酯、长春新碱、环磷酰胺等药物具有致畸作用,禁用于妊娠人群。

促血小板生成药物是目前我国治疗成人ITP患者的二线首选药物,包括rhTPO、艾曲泊帕和罗米司

亭。动物实验已证实艾曲泊帕和罗米司亭可通过胎盘屏障,影响胚胎发育,因此禁用于妊娠人群<sup>[9-10]</sup>。

动物实验证实rhTPO不能通过胎盘屏障,无致畸、致突变作用<sup>[11]</sup>。国内一项小样本多中心前瞻性临床研究显示,以rhTPO作为妊娠期ITP患者的二线治疗选择,有效率高达74.2%且无明显不良反应<sup>[12]</sup>。本例患者一线治疗失败,血小板计数持续 $< 20 \times 10^9/L$ ,给予rhTPO治疗后,血小板计数持续上升,顺利实施剖宫产,母婴均未发生不良反应。目前我国正在开展一项rhTPO治疗晚期妊娠合并ITP的多中心、开放、随机对照临床研究(<https://www.clinicaltrials.gov>, NCT03492515),设计纳入78例糖皮质激素/IVIG治疗无效的晚期妊娠ITP患者,重点评估rhTPO对孕妇及胎儿的安全性。

#### 五、围产期ITP患者的处理

妊娠合并ITP妇女所娩新生儿严重血小板减少( $PLT < 50 \times 10^9/L$ )的发生率为8.9%~14.7%,颅内出血的发生率为0~1.5%。目前尚无证据显示剖宫产可降低ITP患者分娩时新生儿颅内出血风险,故剖宫产仅适用于具备产科指证时。对经阴道分娩产妇,需维持 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ ;剖宫产及硬膜外麻醉患者,需维持 $PLT \geq 80 \times 10^9/L$ 。可采用血小板与IVIG同时输注或rhTPO  $300 IU \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 连用7~14 d以提升血小板水平。

由于不能通过产妇血小板水平预测胎儿血小板水平,且穿刺采血测定胎儿血小板计数有引发胎儿死亡的风险,故分娩时及产后1周内需密切监测新生儿血小板计数。如 $PLT < 50 \times 10^9/L$ ,建议行颅脑超声排除颅内出血。

综上所述,ITP是妊娠合并中重度血小板减少的主要原因,妊娠合并ITP患者对IVIG和糖皮质激素的应答率不到40%,明显低于非妊娠患者。基于妊娠人群的特殊性,二线治疗选择非常有限。小样本多中心前瞻性临床研究初步证实rhTPO是一个潜在的安全且有效的治疗方法。虽然ITP孕妇发生贫血、早产、产后出血及新生儿血小板减少的风险均有所增加,但在严密的围产期保健及多学科的密切合作下,绝大多数母婴结局良好。因此,ITP并不是妊娠的禁忌证。

#### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1002/ajh.22178.
- [2] Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy [J]. *Blood*, 2017, 130(21): 2271-2277. DOI: 10.1182/blood-2017-05-781971.
- [3] Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(1): 29-33. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00537-2.
- [4] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(4): 574-596. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
- [5] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-04-710285.
- [6] Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy [J]. *Blood*, 2013, 121(1): 38-47. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448944.
- [7] Erkman J, Blythe JG. Azathioprine therapy complicated by pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 1972, 40(5): 708-710.
- [8] Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 734-741. DOI: 10.1056/NEJMct1014202.
- [9] Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, et al. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(2 Pt 2 Suppl 1): 481-483. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000371.
- [10] Liu Y, Wang R, Han P, et al. Effect of recombinant human thrombopoietin on immune thrombocytopenia in pregnancy in a murine model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 287-293. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.032.
- [11] Kong Z, 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. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761262.
- [12] Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(6): 1299-1316. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.08.005.

(收稿日期:2019-10-08)

(本文编辑:徐茂强)