

妊娠合并难治性免疫性血小板减少性紫癜 1 例报告及文献回顾

叶文凤 顾乔 王超萍 朱丽华 薛春燕 史丽娟 顾伟英

作者单位: 213004 江苏常州, 常州市第一人民医院, 苏州大学附属第三医院妇产科(叶文凤、顾乔、王超萍、朱丽华、

薛春燕、史丽娟), 血液科(顾伟英); 201299 上海, 上海浦东新区人民医院妇产科(叶文凤)

通信作者: 叶文凤, Email: yewenfengcz@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.024

【摘要】 目的 报告 1 例妊娠合并难治性免疫性血小板减少性紫癜(ITP)患者的处理过程, 探讨难治性 ITP 的多学科治疗方法。方法 常州市第一人民医院 2019 年 12 月 17 日收治 1 例妊娠合并难治性 ITP 患者, 提示机体处于低凝状态, 经治疗无明显效果, 于孕 28 周时行剖宫产终止妊娠后血小板自行逐渐回升。结果 患者为 36 岁妊娠女性, 有血小板减少史 10 年未用药, 怀孕以来血小板计数(PLT)逐渐降低, 遂入院治疗。凝血功能检测提示患者处于低凝状态, 给予多种治疗方法, 包括地塞米松治疗血小板减少、补铁治疗贫血, 给予血浆置换, 去除血液中抗体物质和炎症因子, 以及静脉输注丙种球蛋白、重组人血小板生成素、环孢素等, 均无明显治疗效果。患者于孕 28 周时行剖宫产终止妊娠, 血小板自行逐渐回升; 术后 3 个月 PLT 恢复为孕前水平。结论 ITP 是妊娠期血小板减少的常见原因, 难治性 ITP 的治疗需多学科联合, 必要时考虑选择终止妊娠的最佳时机。

【关键词】 难治性免疫性血小板减少性紫癜; 多学科治疗; 一线治疗; 二线治疗

基金项目: 江苏省卫生健康委妇幼健康科研项目(F201837, F201935)

Refractory immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: a case report and review of literature

Ye Wenfeng, Gu Qiao, Wang Chaoping, Zhu Lihua, Xue Chunyan, Shi Lijuan, Gu Weiyong. Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Changzhou, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 213004, Jiangsu, China (Ye WF, Gu Q, Wang CP, Zhu LH, Xue CY, Shi LJ); Department of Hematology, the First People's Hospital of Changzhou, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 213004, Jiangsu, China (Gu WY); Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China (Ye WF)

Corresponding author: Ye Wenfeng, Email: yewenfengcz@qq.com

【Abstract】 Objective To report a case of pregnancy complicated with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP), and discuss the multidisciplinary treatment of refractory ITP. **Methods** On December 17, 2019, a pregnant patient complicated with refractory ITP was admitted in the First People's Hospital of Changzhou, suggesting a low coagulation state. After treatment, there was no obvious effect. At the 28th week of pregnancy, after cesarean section and termination of pregnancy, the platelets level gradually rebounded. **Results** The patient was a 36-year-old pregnant woman with a history of thrombocytopenia and had not used drugs for 10 years. Since pregnancy, the platelet count (PLT) gradually decreased and was hospitalized. The detection of coagulation function showed that the patient was in a low coagulation state. A variety of treatment methods were given, including dexamethasone for thrombocytopenia, iron supplement for anemia, plasma exchange for the removal of antibody substances and inflammatory factors in the blood, and intravenous infusion of gamma globulin, recombinant human thrombopoietin, cyclosporine, etc. The patient underwent cesarean section to terminate the pregnancy at 28 weeks of pregnancy, and the platelet gradually recovered; PLT returned to the level of pre pregnancy after 3 months of operation. **Conclusions** ITP is a common cause of thrombocytopenia during pregnancy. The treatment of refractory ITP needs multidisciplinary cooperation, and the best time to terminate pregnancy should be considered when necessary.

【Key words】 Refractory immune thrombocytopenic purpura; Multidisciplinary treatment; First-line treatment; Second-line therapy

Fund Program: Maternal and Child Health Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (F201837, F201935)

免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种获得性自身免疫系统疾病,其特点是血小板计数 (platelet count, PLT) 水平降低,常继发于血小板破坏的加速和血小板生成受损,与循环系统中抗血小板抗体针对血小板糖蛋白有关^[1]。据文献报道,妊娠期间 ITP 的发生率为 0.1%~0.2%^[2]。血小板减少是妊娠期间最常见的引起凝血功能改变的原因,在妊娠女性中发生率约为 7%~10%。然而,严重的血小板减少较罕见,仅发生在不足 0.1% 的孕妇中^[3]。ITP 约占严重血小板减少的 3%,可导致母婴不良结局,包括产妇分娩时出血风险增大和抗血小板抗体穿过胎盘,从而导致新生儿血小板减少^[4-5]。

妊娠期 ITP 的治疗方法与非妊娠期略有不同,主要由于药物使用需考虑其潜在不良反应、对胎儿发育的影响和该疾病导致妊娠过程复杂化。糖皮质激素和免疫球蛋白通常被考虑作为初始治疗方法,然而常规治疗对部分 ITP 患者效果欠佳。本研究报告 1 例妊娠期难治性 ITP 患者的治疗过程,分析 ITP 的多学科联合治疗方法、经验和管理过程,探讨终止妊娠的最佳时机。

1 病例介绍

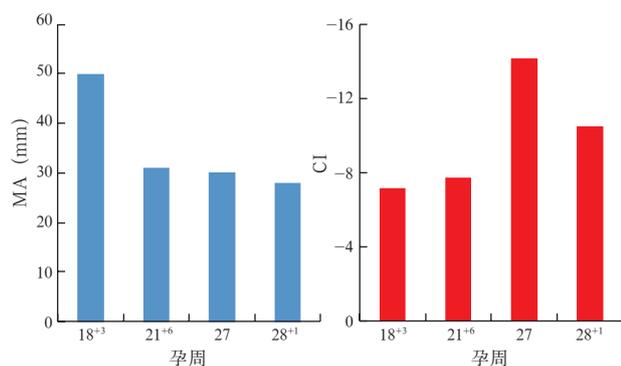
1.1 一般情况 患者为 36 岁女性,因“停经 18⁺ 周,发现血小板减少 10 年,加重 1 d”于 2019 年 12 月 17 日入院。患者有血小板减少史 10 年,孕前 PLT 一直维持在 $(50 \sim 60) \times 10^9/L$,平素未用药。本次怀孕以来,门诊定期产前检查提示 PLT 逐渐降低,因降至 $25 \times 10^9/L$,收入院治疗。孕期因“甲状腺功能减退症”给予优甲乐口服,无创 DNA 检测结果正常,其余产检无明显异常。患者既往有血小板减少史 10 年,自诉 10 年前因怀孕 6 个月检查发现血小板减少,曾行骨髓穿刺提示正常。妊娠 2 次,时间分别为 2009 年,孕 6 月死胎;2012 年,孕 4 月死胎,死胎均未进行基因检测。

1.2 入院查体 患者入院时生命体征平稳,血压 125/94 mmHg (1 mmHg \approx 0.133 kPa),心肺功能无异常。产检子宫大小与孕周相符,B 超提示胎儿双顶径 (biparietal diameter, BPD) 3.2 cm,股骨长 (femur length, FL) 2.0 cm,胎心率 160 次/min。入院后辅助检查血常规:PLT $21 \times 10^9/L$,白细胞计数 (white blood cell count, WBC) $5.96 \times 10^9/L$,血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 79 g/L。血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG) 提示反应时间 (reaction time, R) 12.6 min,凝固时间 (kinetics

time, K) 3.7 min,最大振幅 (maximal amplitude, MA) 49.4 mm,凝血指数 (coagulation index, CI) -7.1,提示低凝状态,血小板抗体检测阳性。凝血功能:凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 11.4 s,活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 27.9 s,纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 4.43 g/L,凝血酶时间 (thrombin time, TT) 16 s, D-二聚体 1.59 mg/L; 脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 122 ng/L。肝肾功能正常,自身抗体全套检查及心磷脂抗体检测无明显异常。凝血因子 VIII 194.4。

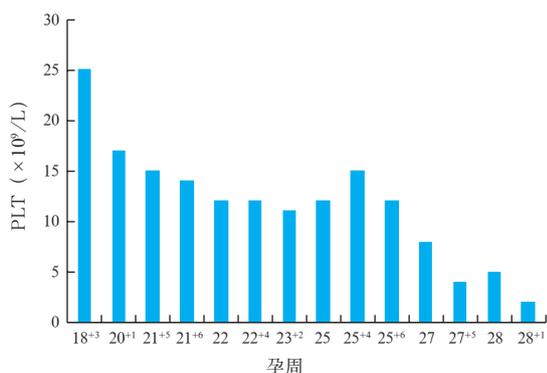
1.3 治疗过程 入院后给予地塞米松 10 mg 肌注治疗血小板减少,ATP 营养心肌,同时补铁对症治疗贫血。治疗 11 d 后 PLT 无上升趋势,仅为 $19 \times 10^9/L$,建议患者接受免疫球蛋白治疗,患者因经济原因拒绝。血液科会诊后输注单采血小板 1 U 后予以骨髓穿刺,术后 1 d 再次输注单采血小板 1 U。同时调整地塞米松剂量为 20 mg 静脉滴注。骨髓穿刺结果显示增生性贫血,巨核细胞及血小板减少。之后定期检查 PLT 逐渐下降至 $15 \times 10^9/L$,多次联系上级医院远程会诊及与血液科沟通后,予以血浆置换以降低血小板抗体及炎症因子水平。给予血浆置换两次后,患者出现少量鼻部出血,PLT 降至 $14 \times 10^9/L$,将地塞米松更换为泼尼松 50 mg/d,同时联系苏州大学附属一院血液科,建议使用丙种球蛋白,必要时给予重组人血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 注射液治疗。2020 年 1 月 15 日开始静脉滴注丙种球蛋白, $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,给药 5 d。治疗结束后复查 PLT 降至 $11 \times 10^9/L$,于 2020 年 1 月 20 日起给予 TPO 注射液 25 000 U/d,持续 15 d,给药 10 d 后 PLT 仍无明显上升,再次联合进行血浆置换 3 次,同时配合激素治疗,复查 PLT 继续降至 $8 \times 10^9/L$ 。于 2 月 17 日开始重复使用第 2 疗程丙种球蛋白,调整地塞米松 40 mg 大剂量冲击及加用环孢素免疫治疗,同时输注血小板 1 U 后复查 PLT 为 $11 \times 10^9/L$ 。入院后定期复查 TEG,伴随 PLT 的下降,MA 基本处于稳定低水平,CI 明显呈低凝状态 (见图 1)。患者于孕 28 周开始出现鼻腔、牙龈自发性出血,PLT 下降至 $2 \times 10^9/L$ (见图 2),考虑各种治疗无效,建议剖宫产。在输注血小板 3 U 后,患者于 2020 年 2 月 24 日全身麻醉行剖宫产,娩出一男婴,羊水 I 度,子宫表面布满暗红色出血点。新生儿体质量 850 g,重度窒息,1 min 和 5 min 新生儿 Apgar 评分均为 2 分,抢救后送至新生儿重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 治疗。

术后第 1 天继续给予血浆、少白红细胞及血小板 2 U 支持治疗,同时血液科再次进行骨髓穿刺,评估患者病情。术后 2 d 复查 PLT 下降至 $2 \times 10^9/L$,因患者无自发性出血,仅给予泼尼松治疗。术后 6 d 因切口渗血,复查 B 超提示腹壁切口肌层后方血肿,给予金黄散外敷。术后 9 d B 超提示腹壁切口肌层后方血肿无明显减少,给予穿刺,抽出 20 mL 黏稠暗红色液体。骨髓活检提示巨核系少见。术后 14 d PLT 逐渐上升至 $14 \times 10^9/L$,患者出院,血液科门诊随访,患者出院后门诊定期检查 PLT 逐渐上升,术后 2.5 月 PLT 已上升至 $45 \times 10^9/L$,新生儿恢复可,术后 3 月患者 PLT 恢复至孕前水平。



注: ITP 为免疫性血小板减少性紫癜, MA 为最大振幅, CI 为凝血指数

图 1 1 例妊娠合并难治性 ITP 患者治疗期间 MA 和 CI 变化趋势



注: ITP 为免疫性血小板减少性紫癜, PLT 为血小板计数

图 2 1 例妊娠合并难治性 ITP 患者治疗期间 PLT 变化趋势

3 讨论

妊娠期 ITP 的治疗阈值没有明确的规定,一般建议 PLT 低于 $30 \times 10^9/L$ 时开始治疗。通常当 PLT 超过 $(20 \sim 30) \times 10^9/L$ 时,阴道分娩基本安全。而剖宫产一般要求 PLT 达到 $50 \times 10^9/L$ 以上。然而,越来越多的研究证实了在 PLT 阈值较低的 ITP 患者中使用轴索麻醉的安全性,与其他原因引起的小

板减少相比,ITP 患者的血小板聚集水平和功能升高^[6-7],因此可以联合 TEG 进行血小板数量和功能的评估,判断患者整体凝血功能。

皮质类固醇或静脉输注人免疫球蛋白都是针对 ITP 孕妇的一线治疗方案,可以单独使用,也可以联合应用^[8]。两种方案对孕妇血小板升高的有效率分别为 39% 和 38%,疗效差异无统计学意义,但均明显低于非妊娠患者。高剂量口服地塞米松在非妊娠 ITP 人群中是首选方案,给药剂量通常为 40 mg,疗程为 4 d。在非妊娠成年 ITP 患者中,该治疗策略比 4 周使用 1 mg/kg 强的松有更高的初始有效率(82.1% 比 67.4%)、更高的完全有效率(50.5% 比 26.8%)和更少的不良反应^[9]。然而,关于妊娠期使用大剂量地塞米松的研究数据有限,虽然已有报道大剂量地塞米松用于妊娠期 ITP 治疗的有效率可达 50%^[10],但安全性尚未肯定。对于妊娠期 ITP 的最佳二线治疗方案在国际上尚无共识,目前普遍认为 PLT 持续低于 $(20 \sim 30) \times 10^9/L$,或在分娩过程中 PLT 低于 $50 \times 10^9/L$ 的女性应考虑进行二线治疗。应用免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环孢素等)治疗妊娠期难治性 ITP 有一定报道,可用于其他妊娠并发症(如红斑狼疮等)。然而,这些药物的特点是反应时间延迟长达 3~6 个月,反应率为 40%~60%^[11]。因此上述药物不推荐在妊娠晚期开始,因为此时需要更快速的血小板反应。对于在妊娠前 3 个月和妊娠中期因难治性 ITP 需要治疗的孕妇,可以考虑使用。利妥昔单抗常作为治疗非妊娠人群难治性 ITP 的二线药物,据报道在 18 周内的有效率为 40%~60%,最常用于治疗妊娠期 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,但也适用于 ITP。利妥昔单抗穿过胎盘,抑制新生儿 B 淋巴细胞发育,可导致新生儿长时间淋巴细胞减少^[12]。虽然有文献表明,给予孕妇利妥昔单抗后新生儿发生感染的真实概率很低,但理论上孕产妇和新生儿发生感染的风险均有所增加。利妥昔单抗在妊娠期难治性 ITP 中的成功应用已有报道,其在妊娠期的相对安全性在母系肿瘤患者中得到很好的证实^[13]。其他药物(如 RhD 免疫球蛋白)也有报道被用于患有 ITP 的 Rh 阳性母亲。然而,由于担心产妇溶血和贫血,以及一些国家供应有限,其使用受到限制。另有 TPO 和血小板生成素受体激动剂等药物已在妊娠期 ITP 中成功应用^[14-15]。除此之外,血浆置换在妊娠期难治性 ITP 也有成功病例报道。

手术治疗对于难治性 ITP 患者有一定的成功

率,可行脾切除术,手术时机最好是在妊娠中期。妊娠前期 3 个月的手术与流产的高风险有关,而妊娠末期 3 个月的脾切除术由于增大的妊娠子宫在技术上有一定难度。而且,脾切除术与围手术期出血、静脉血栓栓塞和机会性感染的风险有关。关于妊娠期腹腔镜下脾切除术后流产、早产和早产胎膜破裂的案例亦有报道^[16]。因此,该方法通常不作为首选治疗方案,而是结合其他管理策略失败时酌情使用。

血小板输注可用于严重出血的情况,如果 PLT 低于 $50 \times 10^9/L$,需紧急行剖宫产,则可考虑使用血小板输注。输血后血小板的寿命较短,而且会刺激血小板抗体的产生,因此只能作为紧急措施。针对分娩后出血可考虑使用辅助治疗药物,如给予氨甲环酸控制出血。有研究表明,分娩后给予氨甲环酸与静脉血栓栓塞风险增加无明显相关^[17]。

本案例极其罕见,给予多种治疗方法(包括激素、免疫球蛋白、TPO、血浆置换和环孢素等)均无明显治疗效果,且患者因经济条件限制,对某些药物(如利妥昔单抗等)未能进行尝试。住院期间曾考虑行腹腔镜下脾切除术,但因患者体型肥胖,且为新型冠状病毒肺炎疫情期期间,血制品来源有限,故而未使用。患者既往有两次死胎史,体型较肥胖,胎儿死亡原因不明,考虑可能与怀孕期间发生微血栓及免疫状态异常影响全身功能及子宫环境,导致胎盘功能不良有关。本例患者于孕 28 周时行剖宫产且母婴均安全实属不易。剖宫产中发现羊水 I 度,子宫表面布满出血点,如不及时终止妊娠对母婴均会造成危险。该患者分娩后第 2 天 PLT 仅为 $2 \times 10^9/L$,之后仅应用甲泼尼龙治疗,PLT 自行逐渐回升,考虑对于难治性 ITP 选择合适的终止妊娠时机非常重要。

综上所述,ITP 是妊娠期血小板减少症最常见的医学原因,二线治疗药物的选择取决于血小板减少症的发病时间、患者和临床医生的偏好、不良反应、药物的可用性和可获得性,以及患者的经济条件。对于各种治疗效果均不理想的孕妇,综合考虑母婴的安全,及时终止妊娠亦不失为一种选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1 GEORGE J N, WOOLF S H, RASKOB G E. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology [J]. Ann Med, 1998, 30 (1): 38-44. DOI: 10.3109/07853899808999383.

2 KELTON J G. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy [J]. Blood Rev, 2002, 16 (1): 43-46. DOI: 10.1054/

blre.2001.0181.

3 SAINIO S, KEKOMAKI R, RIIKONEN S, et al. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000, 79 (9): 744-749. PMID: 10993097.

4 KAM P C, THOMPSON S A, LIEW A C. Thrombocytopenia in the parturient [J]. Anaesthesia, 2004, 59 (3): 255-264. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03576.x.

5 KAWAGUCHI K, MATSUBARA K, TAKAFUTA T, et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia [J]. Int J Hematol, 2014, 99 (5): 570-576. DOI: 10.1007/s12185-014-1562-6.

6 SKIPPER M T, RUBAK P, STENTOFT J, et al. Evaluation of platelet function in thrombocytopenia [J]. Platelets, 2018, 29 (3): 270-276. DOI: 10.1080/09537104.2017.1296566.

7 OZELO M C, COLELLA M P, De PAULA E V, et al. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2018 [J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2018, 40 (1): 50-74. DOI: 10.1016/j.htct.2017.11.001.

8 曹维彬, 嵇玉华. 糖皮质激素联合中剂量丙种球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜的临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (4): 249-249. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.04.021.

9 WEI Y, JI X B, WANG Y W, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial [J]. Blood, 2016, 127 (3): 296-302, 370. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656.

10 SUN D, SHEHATA N, YE X Y, 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.

11 KADIR R A, MCLINTOCK C. Thrombocytopenia and disorders of platelet function in pregnancy [J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37 (6): 640-652. DOI: 10.1055/s-0031-1291374.

12 GALL B, YEE A, BERRY B, et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2010, 32 (12): 1167-1171. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34741-7.

13 DAS G, DAMOTTE V, GELFAND J M, et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018, 5 (3): e453. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000453.

14 蒋佳维, 王兵, 余信, 等. 重组人血小板生成素对内毒素所致血小板减少症小鼠的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (9): 1108-1112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.010.

15 董方杰, 马宁, 常思远, 等. 重组人血小板生成素在脓毒症伴血小板减少症患者中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (12): 1445-1449. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201130-00737.

16 MAHEY R, KAUR S D, CHUMBER S, et al. Splenectomy during pregnancy: treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura [J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013. DOI: 10.1136/ber-2013-201778.

17 SENTILHES L, WINER N, AZRIA E, et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (8): 731-742. DOI: 10.1056/NEJMoa1800942.

(收稿日期: 2021-11-08)

(本文编辑: 邵文)