

免疫性血小板减少症

(Immune thrombocytopenia, ITP)

于洁 教授/主任医师

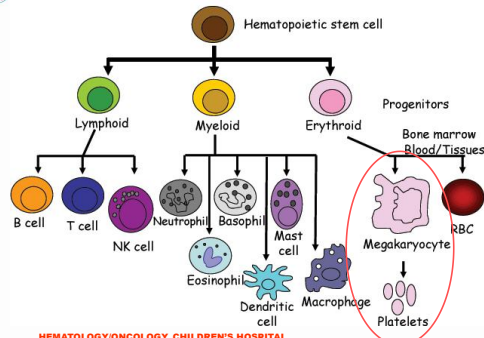
重庆医科大学儿科学院内科教研室

学习目标

1. 熟悉急性免疫性血小板减少症 (ITP) 的发病原因和机制。
2. 掌握ITP 的临床表现、实验室检查特点
3. 掌握ITP诊断, 熟悉常见鉴别诊断
4. 熟悉ITP的转归和预后;
5. 了解ITP的分期。
6. 掌握急性 ITP 的治疗原则和方法。

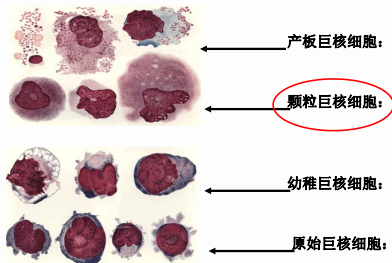
3 m

Immune cell development: Hematopoiesis

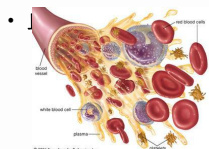


HEMATOLOGY/ONCOLOGY, CHILDREN'S HOSPITAL

巨核细胞血小板造血

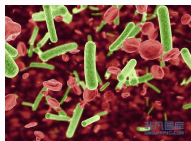


巨核细胞血小板造血



1. 直径2-3um, 体积8um
2. 寿命7-14天
3. 老化血小板在脾脏、肝脏、肺脏破坏

1. 血管收缩
2. 血小板血栓形成
3. 血液凝固



血小板减少症

- 定义: 外周血血小板数量小于 $100 \times 10^9/L$
- 致血小板减少的疾病或病因 - 多!
 - 自身免疫性疾病: SLE, 肿瘤, PID, HIV等
 - ITP
 - 肝脏疾病 (酒精性肝硬化)
 - 药物 (处方或非处方药物)、酒精、重金属、环境毒物
 - 骨髓问题: 白血病/肿瘤细胞浸润, 再障, MDS, MA

- DL, Liu, 血-34床, 女, 1岁2月
 - 2014.2.9-因“发现皮肤瘀点8天”入院
 - 患儿以自发性皮肤出血点为主要表现, 进行性增多和加重。
 - 无其他部位出血表现(大小便, 鼻衄, 口腔等)。无面色苍白, 无抽搐, 烦躁不安, 无发热, 咳嗽,
 - 入院查体
 - 体温36.5℃, 呼吸36次/分, 心率120次/分, 神清反应好, 面色可
 - 全身皮肤及口腔黏膜均见散在瘀点, 咽部稍充血
 - 双肺呼吸音清, 心音有力, 律齐, 腹软, 肝肋下2cm, 质软缘锐, 脾脏肋下未及



- DL, Liu, 血1-34床, 女, 1岁2月
 - 门诊血常规(我院2014.2.9):
 - PLT $6 \times 10^9/L$
 - WBC $7.58 \times 10^9/L$, NO.21, LO.7, MO.06, EO.03.
 - RBC $4.17 \times 10^{12}/L$, HB108g/L

- ITP症状体征
 - 自发性皮肤和粘膜出血为突出表现
 - 多表现为针尖大小的皮内或皮下出血点, 或为瘀斑和紫癜, 少数有皮肤血肿; 皮疹分布不均, 常以四肢较多, 在易于碰撞的部位更多见。



- ITP症状体征
 - 自发性皮肤和粘膜出血为突出表现
 - 鼻衄或齿龈出血常伴随皮疹出现或是起病时的突出表现;
 - 胃肠道出血少见, 偶见肉眼血尿
 - 青春期女性患者可有月经过多
 - 少数患者可有结膜下和视网膜出血
 - 颅内出血少见, 发生率约0.5%左右, 但一旦发生, 则预后不良。

• ITP症状体征

- 出血严重者可致贫血。
- 脾脏一般无肿大。



• ITP症状体征

- 新诊ITP后迁延不愈者

- 多见于学龄期及学龄期后的儿童；男女发病数比例为 1:3；
- 病症隐匿和缓慢，出血症状较急性期轻，主要为皮肤粘膜出血，可有持续出血或反复发出血，每次发作可持续数月甚至数年。
- 病程呈发作和间歇缓解交替出现，间歇期长短不一，可数周至数年，间歇期可无出血或仅有轻度鼻衄。约 30% 的患儿于发病数年后可自然缓解。
- 反复发作者脾脏可有轻度肿大。

新诊ITP
持续性ITP(>3mo)
慢性ITP(>12 mo)

具有自限性

• ITP症状体征

- 新诊ITP后迁延不愈者 (DL,Liu, 新诊-持续性)

- 患儿首次住院激素+IVIg治疗后血小板上升至 $84 \times 10^9/L$ 出院
- 出院后门诊随访出血倾向，口服强的松逐渐减量，减量后血小板波动在 $11-42 \times 10^9/L$ 。
- 2014.3 因血小板降低明显 ($10 \times 10^9/L$)，地塞米松连静滴3天，之后继续口服强的松 5mg tid，血小板波动在 $20-40 \times 10^9/L$
- 后家长自行停用强的松2月，依赖IVIg (PLT $<20 \times 10^9/L$ 后应用，共使用7次)，每次用药后血小板可维持 $30 \times 10^9/L$ 以上2-4周
- 2014.10 因为果酱样大便伴皮肤少许瘀点瘀斑再入院治疗。血小板 $20-30 \times 10^9/L$

• 实验室检查

- 外周血象

- 血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ，出血轻重与血小板数多少有关。血小板 $<50 \times 10^9/L$ 时可见自发性出血， $<20 \times 10^9/L$ 时出血明显， $<10 \times 10^9/L$ 时出血严重。
- 失血较多时可致贫血；白细胞数正常。

- 凝血功能

- 出血时间延长，凝血时间正常，血清凝血酶原消耗不良。
- 血块收缩不良。

• 实验室检查

- 血块收缩试验-血块收缩不良

- CRT是在富含血小板的血浆中加入钙离子和凝血酶，使血浆凝固形成凝块。
- 定性法：30—60min开始收缩，24小时收缩完全，参考血块收缩率48%—64%。
- 结果判断：收缩完全，收缩不良，不收缩，收缩过度



• 实验室检查

- 凝血功能

- 血小板抗体测定

- PAIgG增高；PAIgM和PAIgA
- 血小板表面的糖蛋白、血小板内的抗 GP II b/IIIa 自身抗体和 GPIb/IX 自身抗体

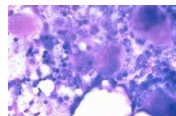
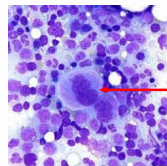
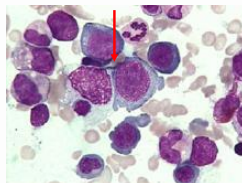
• 实验室检查

— 骨髓象

- 可以选择性，不是必须
- 为了确诊此病并排除白血病和再生障碍性贫血等时需要。
- 骨髓巨核细胞数增多或正常。幼稚巨核细胞增多，核分叶减少，核—浆发育不平衡，产生血小板的巨核细胞明显减少，其胞浆中有空泡形成、颗粒减少和胞浆量少等现象。

• 实验室检查

— 骨髓象



• 诊断（要点）

- 临床以皮肤粘膜出血为主要表现；
- 无明显肝、脾及淋巴结肿大；
- 反复查血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ；
- 骨髓巨核细胞分类中以成熟未释放血小板的巨核细胞为主，巨核细胞总数增加或正常；
- 血清中检出抗血小板抗体（PAIgG、M及A）；
- 以上表现并排除其他引起血小板减少的疾病即可诊断。

• TIP的定义和名称

- 血小板减少症：血小板数低于 $100 \times 10^9/L$ 。
- 过去称：特发性血小板减少性紫癜（TIP）
- 最新命名：免疫性血小板减少症
(immune thrombocytopenia, ITP)

• TIP的发病和临床特点

- 是小儿时期最常见的小血小板减少症和出血性疾病，据估计其发病率为 $1/20000$ 。
- 其主要临床特点是：皮肤、粘膜自发性出血、血小板减少、出血时间延长和血块收缩不良，骨髓巨核细胞发育受到抑制。

• TIP的发病和临床特点

- ITP有原发(primary)和继发(secondary)之分，在诊断时需要注意除外继发性ITP。
- 根据病程ITP分为
 - 新诊
 - 持续性（病程超过3月）
 - 慢性（病程超过12月）

• TIP诱因证据

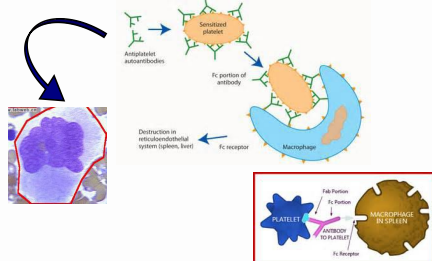
- ITP患儿在发病前1周~4周常有病毒感染史
 - 麻疹病毒、风疹病毒、水痘病毒、腮腺炎病毒、EB病毒、肝炎病毒、巨细胞病毒、以及 HIV;
- 还有约1%的病例是在注射了活疫苗后发病。

3 m

• 机制：ITP 被认为是自身免疫性疾病。

- 部分ITP患者血清中血小板相关抗体(PAIgG)含量增高，急性型比慢性型增加更为明显；PAIgG的含量与血小板数呈负相关关系。
- 病毒感染后机体产生抗自身血小板抗体，结合了抗体的血小板被脾脏巨噬细胞的Fc受体识别，被吞噬和破坏，血小板寿命缩短，导致血小板数量减少
- 血小板和巨核细胞有共同抗原性，抗血小板抗体同样作用于巨核细胞，导致巨核细胞成熟障碍，生成和释放均受到严重影响，使血小板进一步减少。

• 机制：ITP 被认为是自身免疫性疾病。



• 诊断（要点）

- 临床以皮肤粘膜出血为主要表现；
- 无明显肝、脾及淋巴结肿大；
- 反复查血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ；
- 骨髓巨核细胞分类中以成熟未释放血小板的巨核细胞为主，巨核细胞总数增加或正常；
- 血清中检出抗血小板抗体（PAIgG、M及A）；
- 以上表现并排除其他引起血小板减少的疾病即可诊断。

5 m

诊断标准（中华儿科血液学组，中华儿科杂志 1999，vol37no1）

1. PLT $<100 \times 10^9/L$
2. 皮肤出血点、瘀斑和或黏膜出血等出血倾向
3. 脾脏无肿大
4. 巨核细胞增多或正常，有成熟障碍。成熟障碍主要表现为幼稚型和/或成熟无血小板释放的巨核细胞比例增加
5. 具有以下任何一项： <ul style="list-style-type: none"> ① 肾上腺皮质激素治疗有效； ② 脾切除有效； ③ 血小板相关抗体或特异抗体阳性； ④ 血小板寿命缩短
6. 排除其它引起血小板减少疾病

• 鉴别诊断

- 再生障碍性贫血
- Wiskott-Aldrich综合征
- 急性白血病
- EVAN'S 综合征

• 鉴别诊断

- 其他致血小板继发减少
 - 部分自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮等)
 - 严重细菌感染和病毒血症
 - 化学药物
 - 脾功能亢进
 - 恶性肿瘤侵犯骨髓

ITP治疗

www.chqmu.com

治疗目标 (Therapeutic goals)

The major goal for treatment of ITP is to provide a safe platelet count (eg, prevents major bleeding) rather than correcting the platelet count to normal levels.

• 治疗原则和考虑

- 轻者观察
- 重者药物治疗
- 避免过度治疗

← 治疗前评估

12

ITP治疗

www.chqmu.com

• 儿童ITP严重程度评估和治疗决定

- Only 3% of children with ITP have clinically significant symptoms such as severe epistaxis or GI bleeding (evidence level IIB/III).
- Severe bleeding is more likely in children with platelet counts less than $10 \times 10^9/L$ (evidence level III).
- The incidence of ICH in children with ITP is approximately 0.1% to 0.5% (evidence level III), and predicting with confidence which children will develop an ICH is not possible.
- Risk factors for ICH in children with severe thrombocytopenia include head trauma and concomitant use of medications that adversely affect platelet function.

ITP治疗

www.chqmu.com

• 儿童ITP严重程度评估和治疗决定

- Current opinion favors consideration of multiple factors when deciding to treat or not to treat children with ITP, including :
 - bleeding symptoms
 - the platelet count
 - and psychosocial and lifestyle issues such as activity profiles.

ITP治疗

www.chqmu.com

• 儿童ITP严重程度评估和治疗决定

- 临床分度classification

Table 8. Grade of severity and management of patients with ITP

Bleeding/quality of life	Management approach
Grade 1. Minor bleeding, few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2. Mild bleeding, many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation or for treatment in selected children
Grade 3. Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle	Intervention to reach grade 1/2 in selected children
Grade 4. Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage	Intervention

※ Of note, the severity of mucocutaneous bleeding does not predict the risk for life-threatening bleeding (eg, ICH), and children should not be treated based on cutaneous signs alone without consideration of other factors including the circulating platelet count, activity profile, and psychosocial issues.

ITP治疗

www.chqmu.com

• 轻者观察 (Watch and Wait)

- ITP是一种呈良性过程的出血性疾病，多数新发急性 ITP都能自限
- 许多ITP患儿并没有明显的临床出血表现
- 因此对于轻微临床程度的 ITP 患者 (grade1)
 - 无需药物治疗
 - 宣教(患者和家长理解潜在的风险，具有观察和及时就医的能力)
 - 防止外伤加重出血
 - 随访观察出血和血小板变化

ITP治疗

www.chqmu.com

• 一般治疗

- 在急性出血期间尽量减少活动，避免外伤
- 明显出血时应卧床休息
- 应积极预防及控制感染
- 避免影响血小板功能的药物 (如阿司匹林等)。

• 一线药物治疗

- **糖皮质激素 (corticosteroids)** 是治疗ITP重要和常用药物，药理作用如下

- 降低毛细血管通透性
- 抑制血小板抗体产生
- 抑制单核-巨噬细胞系统破坏有抗体吸附的血小板。

• 一线药物治疗

- **泼尼松 Predniso(lo)ne.**

- 泼尼松：1 to 2 mg/kg/d，分2-3次口服；疗程2~3周，一般不超过4周。
- 用于提升和维持一定的血小板数量，尽量减少使用的时间和剂量

糖皮质激素副作用

- ① 免疫抑制，感染诱发或加重
- ② 物质代谢和水盐代谢紊乱，类肾上腺皮质功能亢进综合征
- ③ 钠、水潴留和血脂升高，可诱发高血压和动脉粥样硬化
- ④ 诱发胃炎和消化性溃疡；诱发白内障
- ⑤ 骨质疏松及椎骨压迫性骨折
- ⑥ 神经精神异常：行为异常：神经过敏、激动、失眠、情感改变

• 一线药物治疗

- **大剂量静脉丙种球蛋白 IVIG**

- 常用剂量每次0.8~1 g/kg静脉滴注，必要时次日可再用1次。或每日0.4g/kg，连续5天静脉滴注
- 其主要作用是：①封闭巨噬细胞受体，抑制巨噬细胞对血小板的结合与吞噬，从而干扰单核-巨噬细胞吞噬血小板的作用；②在血小板上形成保护膜抑制血浆中的IgG或免疫复合物与血小板结合，从而使血小板避免被吞噬细胞所破坏；③抑制自身免疫反应，使抗血小板抗体减少。

• 急重症治疗：重要脏器或威胁生命的出血，需紧急治疗以尽快提升血小板至安全水平和止血

- 血小板输注

- 一般不主张
- 紧急情况下需要高于平常2~3倍剂量的输注

- 同时给予大剂量激素和大剂量 IVIG

- 地塞米松每日0.5~2mg/kg，或甲基泼尼松龙每日15~30mg/kg，静脉滴注，连用3天，后改泼尼松口服。

• 二线治疗

- 对于一线治疗无效的，排除继发因素；主要用于持续性和慢性ITP有重要脏器或威胁生命的出血。

- 大剂量激素
- 抗CD20单抗(rituximab)
- 抗-D免疫球蛋白(anti-D-immunoglobulin)
- 脾脏切除
- 其他免疫抑制剂
 - 硫唑嘌呤、长春新碱、环磷酰胺和环孢素 A

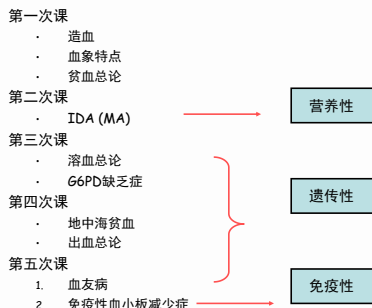
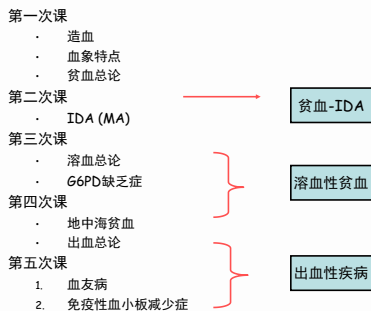
• 二线治疗

- 对于一线治疗无效的，排除继发因素；主要用于持续性或慢性ITP有重要脏器或威胁生命的出血。
- 脾脏切除指征考虑：
 - 病程超过12月，血小板持续 $<20 \times 10^9/L$ (尤其是 $<10 \times 10^9/L$)，伴有活动性出血症状，内科治疗效果不好，手术宜在6岁以后进行；
 - 危及生命的严重出血（如：颅内出血），输注血小板、大剂量静脉丙种球蛋白及激素治疗都不能使血小板尽快上升时。

• 转归和预后

- 良好
 - 自限性，多数于急性期后恢复正常
 - 少数病人迁延，发展为持续性或慢性
 - 死亡原因
 - 颅内出血
 - 严重失血性贫血-休克

1. 熟悉急性免疫性血小板减少症 (ITP) 的发病原因和机制。
2. 掌握ITP 的临床表现、实验室检查特点
3. 掌握ITP诊断, 熟悉常见鉴别诊断
4. 熟悉ITP的转归和预后;
5. 了解ITP的分期。
6. 掌握急性 ITP 的治疗原则和方法。



FOR KIDS