

# XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH

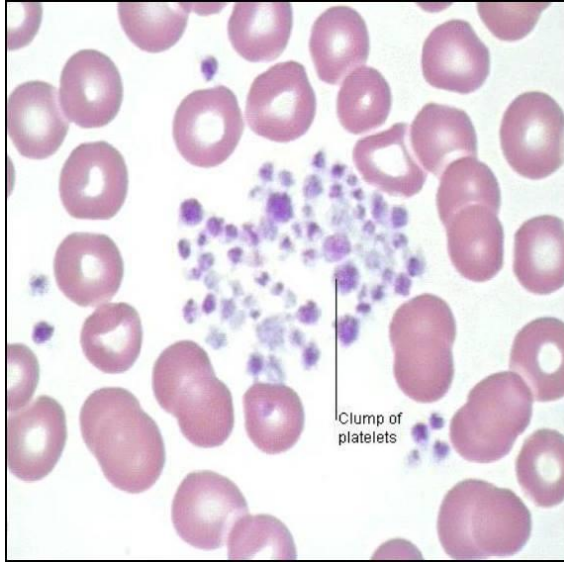
BM NHI- ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

1/2018

**Nguyễn Đức Tính- Tổ 12- Y13B.**

**Đọc thêm handout.**

# SƠ LƯỢC VỀ TIỂU CẦU



Hình ≠

- Thiếu thụ thể  $\alpha_1$ ? Bệnh tiểu cầu  $\alpha_1$ ? glycoprotein 2b3a

- Là TB máu có kích thước nhỏ nhất, không nhân
- Đời sống trung bình 8-10 ngày
- Hình thành từ tủy xương và bị phá hủy ở hệ võng nội mô
- Số lượng:  $150-450 \times 10^9/L$
- Chức năng tiểu cầu:
  - Kết dính vào tế bào nội mạc qua thụ thể nối với Von Willebrand
  - Phóng thích các yếu tố co mạch: ADP, serotonin, fibrinogen, thromboxan  $A_2 \rightarrow$  co mạch và tăng kết tụ TC
  - Kết nối với các tiểu cầu từ nơi khác đến
  - Phóng thích yếu tố III tiểu cầu kích hoạt dây chuyền đông máu

# ĐỊNH NGHĨA

- ITP
- Idiopathic thrombocytopenic purpura *1<sup>st</sup>: ban XH ↓ TC vô căn*
- Immune thrombocytopenic purpura
- Immune thrombocytopenia *Hiện nay: XH ↓ TC MD*
- Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch được xác định khi bệnh xuất hiện đột ngột trên cơ địa đang khỏe mạnh, có tiểu cầu dưới  $100 \times 10^9/L$  đơn độc. Đa số bệnh có diễn tiến lành tính và tự giới hạn.

# ĐỊNH NGHĨA

- <sup>(chưa tìm ra nguyên nhân)</sup> **ITP tiên phát (primary ITP)**: khi không xác định được các nguyên nhân gây bệnh hay có bệnh đi kèm. Bệnh thường bộc phát và đa số sẽ tự hết trong vòng 3 tháng. Một số ít có thể kéo dài, tái phát và gây khó khăn trong điều trị. Đây là thể bệnh ITP phổ biến nhất ở trẻ em và nội dung bệnh được khảo sát trong bài này.
- <sup>(tìm được nguyên nhân)</sup> **ITP thứ phát (secondary ITP)**: là giảm tiểu cầu miễn dịch xuất hiện trong các bệnh cảnh như sử dụng thuốc, bệnh Lupus đỏ hệ thống, HIV...

# ĐỊNH NGHĨA

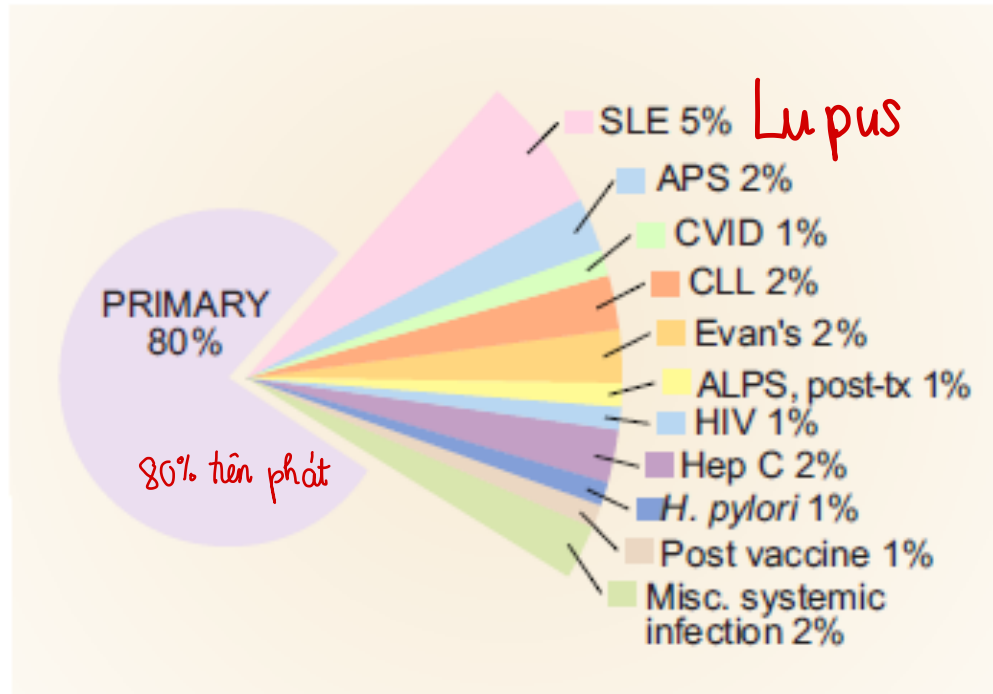
Mới mắc:  $< 3^m$

Kéo dài:  $3 - 12^m$

Mạn tính:  $> 12^m$

- ITP tiên phát
  - Giảm tiểu cầu đơn độc (không do bệnh lý khác gây ra hoặc đi kèm bệnh lý khác),  $TC < 100.000/mm^3$
  - Chẩn đoán loại trừ
- ITP thứ phát: những bệnh lý giảm tiểu cầu do miễn dịch khác
  - HIV, HCV, H pylori
  - Suy giảm miễn dịch
  - Bệnh tự miễn
  - Lymphoproliferative, CLL
  - Chủng ngừa: MMR, Varicella, hepatitis A, dTap

# ĐỊNH NGHĨA



**Figure 1. Estimated fraction of the various forms of secondary ITP based on clinical experience of the authors.** The incidence of HP ranges from approximately 1% in the United States to 60% in Italy and Japan. The incidence of HIV and hepatitis C approximates 20% in some populations. Miscellaneous causes of immune thrombocytopenia, for example, posttransfusion purpura, myelodysplasia, drugs that lead to the production of autoantibodies, and other conditions, are not discussed further in this review. ALPS indicates autoimmune lymphoproliferative syndrome; posttx, post-bone marrow or solid organ transplantation; SLE, systemic lupus erythematosus; APS, antiphospholipid syndrome; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CVID, common variable immune deficiency. In the absence of a systematic analysis of the incidence of secondary ITP, the data shown represent our combined assessment based on experience and reading of the literature. Professional illustration by Paulette Dennis.

# DỊCH TỄ

- Đây là bệnh lý xuất huyết thường gặp nhất ở trẻ em
- Tuổi: đỉnh cao nhất là 2-6 tuổi, kể là tuổi thiếu niên.
- Giới : trẻ nhỏ thì nam ưu thế hơn nữ, trẻ dậy thì và người lớn thì nữ ưu thế hơn nam
- Mùa: đỉnh cao vào mùa xuân và đầu mùa hè, phù hợp với mùa cao điểm bệnh lý nhiễm siêu vi.

# CƠ CHẾ BỆNH SINH

Slide ≠

1. Phá hủy TC
2. Rối loạn mẫu TC
3. Sự hoạt động của tế bào T

- **Sự phá hủy tiểu cầu ngoại biên**: do tự kháng thể (thường là autoantibody IgG) gắn trực tiếp lên kháng nguyên trên mặt tiểu cầu (thường là GPIIb/IIIa), phức hợp tiểu cầu /kháng thể này bị các đại thực bào ở lách hay hệ nội mô bắt giữ.
- Sự giảm sản xuất tiểu cầu: do kháng thể ức chế mẫu tiểu cầu ở tủy xương, hoặc do các lympho bào CD8 ức chế hoạt động mẫu tiểu cầu ở tủy xương.
- Rối loạn sản xuất kháng thể do rối loạn hoạt động của các tế bào miễn dịch: do tế bào **T CD4** được hoạt hóa qua tiếp xúc với các tế bào trình diện kháng nguyên (kháng nguyên này là protein màng của tiểu cầu) nên lympho T bộc lộ CD40 ligand, T CD4 hoạt hóa sẽ phóng ra cytokines và kích hoạt lympho B qua thụ thể CD 40 ligand làm lympho B tăng sản xuất kháng thể chống protein màng tiểu cầu.



# CƠ CHẾ BỆNH SINH

Nồng độ kháng thể tăng trong ITP

- IgG

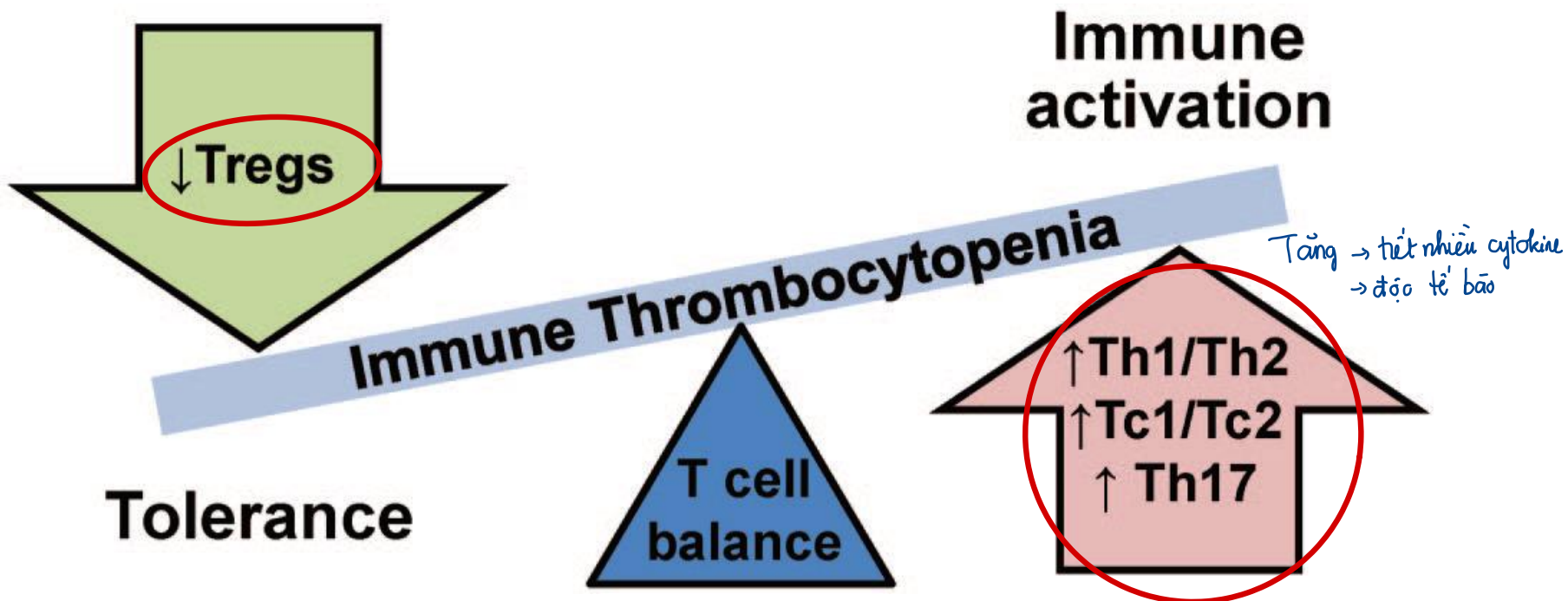
- Fcγ receptors

- Glycoprotein: IIb/IIIa; ...?

TCD4: Thelper

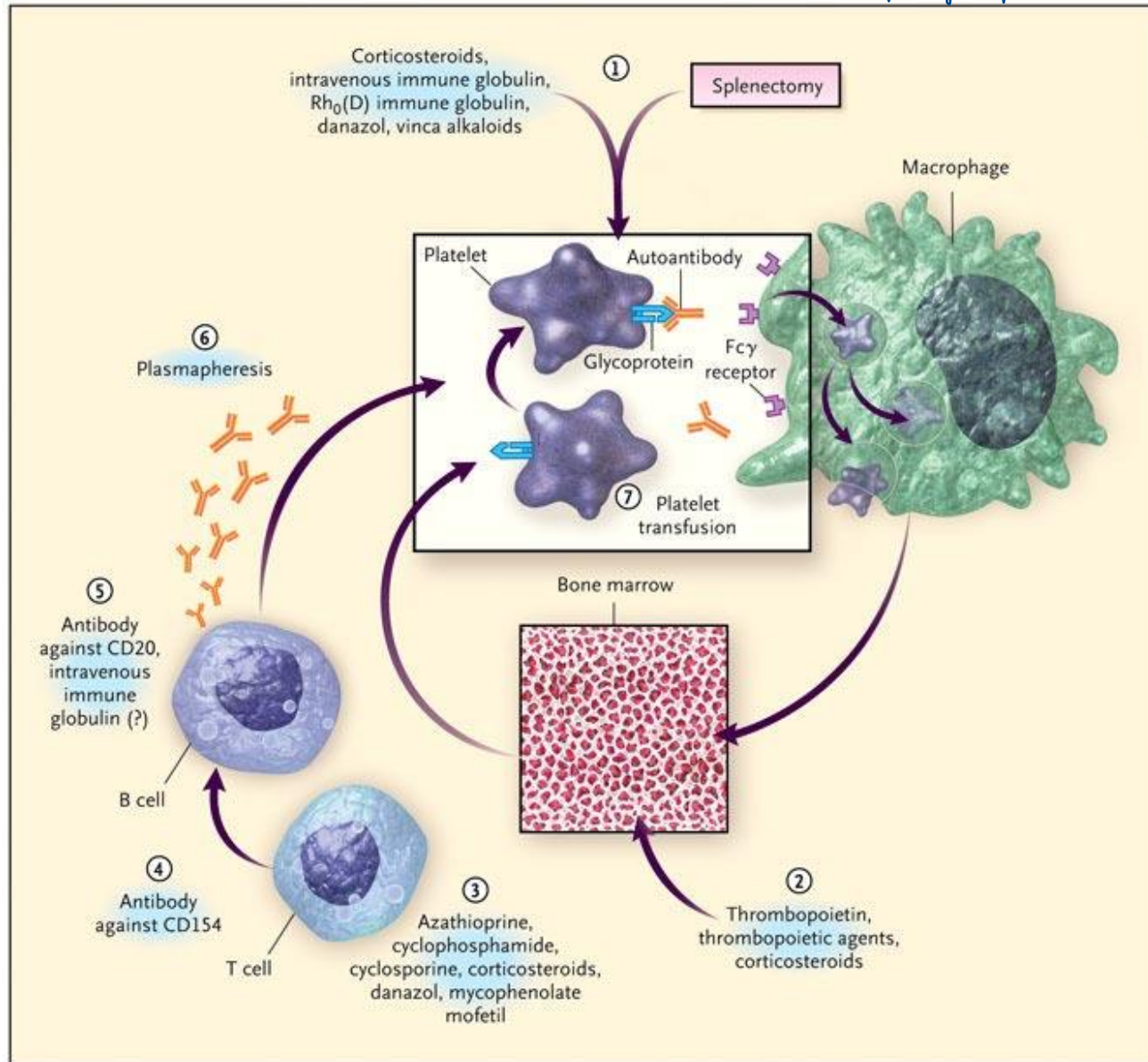
TCD8: Độc TB

- Sự mất cân đối miễn dịch bao gồm thay đổi cân bằng tế bào T
  - Tăng Th1/Th2
  - Giảm số lượng, chức năng tế bào Treg T điều hòa (TCD4)  
(một số đột biến gen ảnh hưởng)



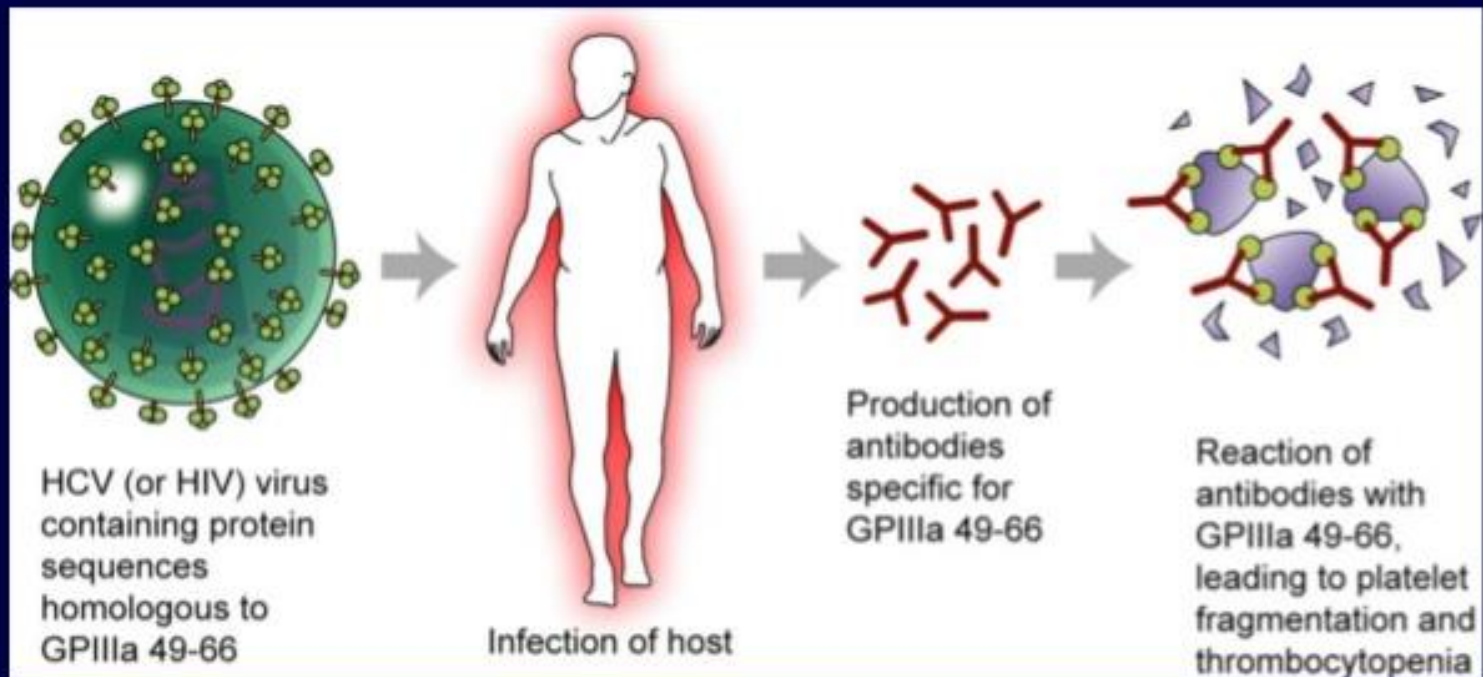
# CƠ CHẾ BỆNH SINH

- TPO : — Sản xuất ở gan  
 — Kích thích sản xuất, tăng trưởng, phát triển tiểu cầu  
 — Chuỗi → tăng TPO ?  
 — BN XH ↓ TC có TPO tăng nhưng h° quá nhiều → h° kích thích nổi để ↑ TC



# CƠ CHẾ BỆNH SINH

## Molecular Mimicry in ITP



Republished with permission of American Society of Hematology, from Molecular mimicry and immune thrombocytopenia, Aster RH, Blood;113:3887-3888, copyright 2009; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

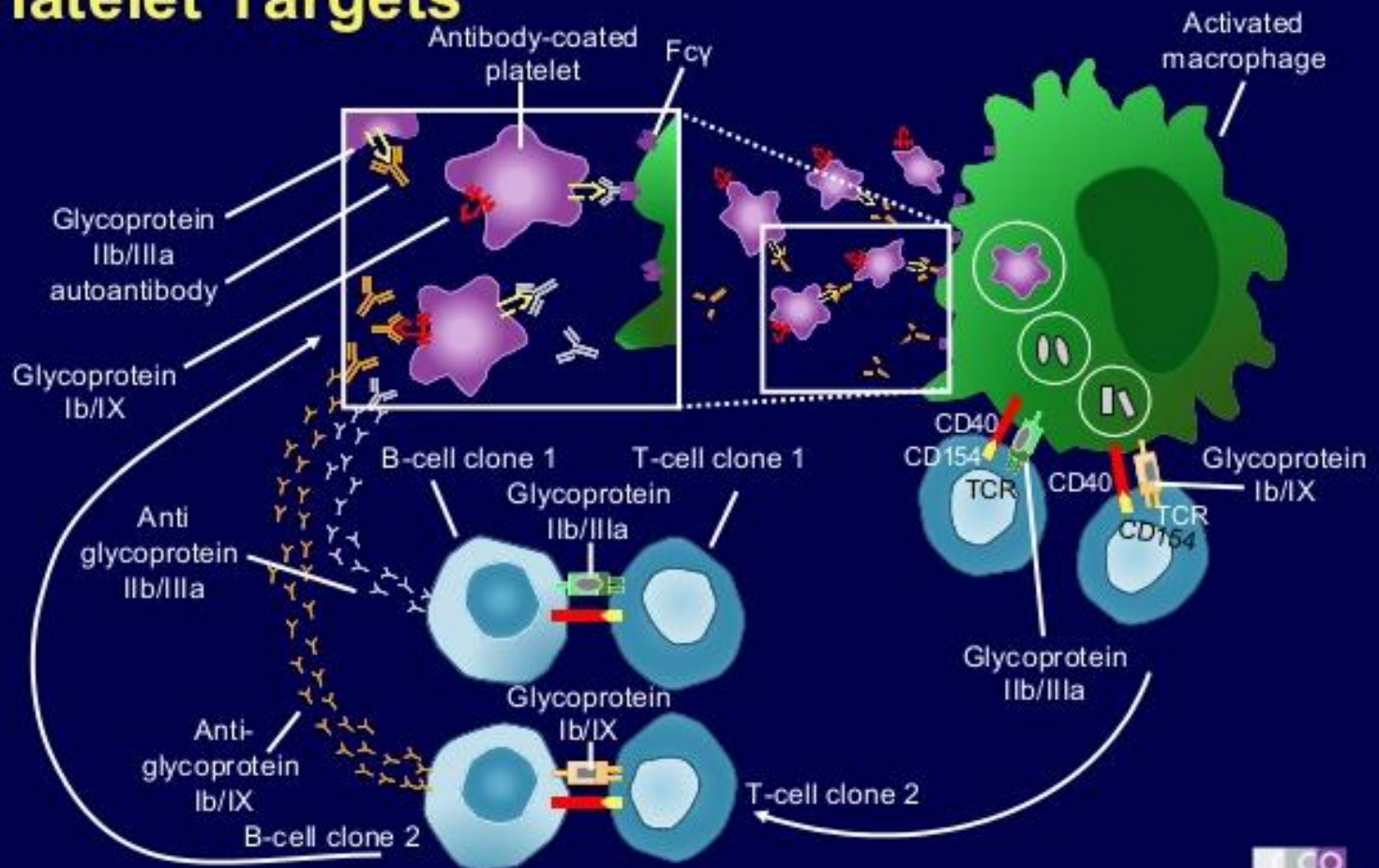


Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



# CƠ CHẾ BỆNH SINH

## Epitope Spreading Leads to Diversity of Platelet Targets



# CƠ CHẾ BỆNH SINH

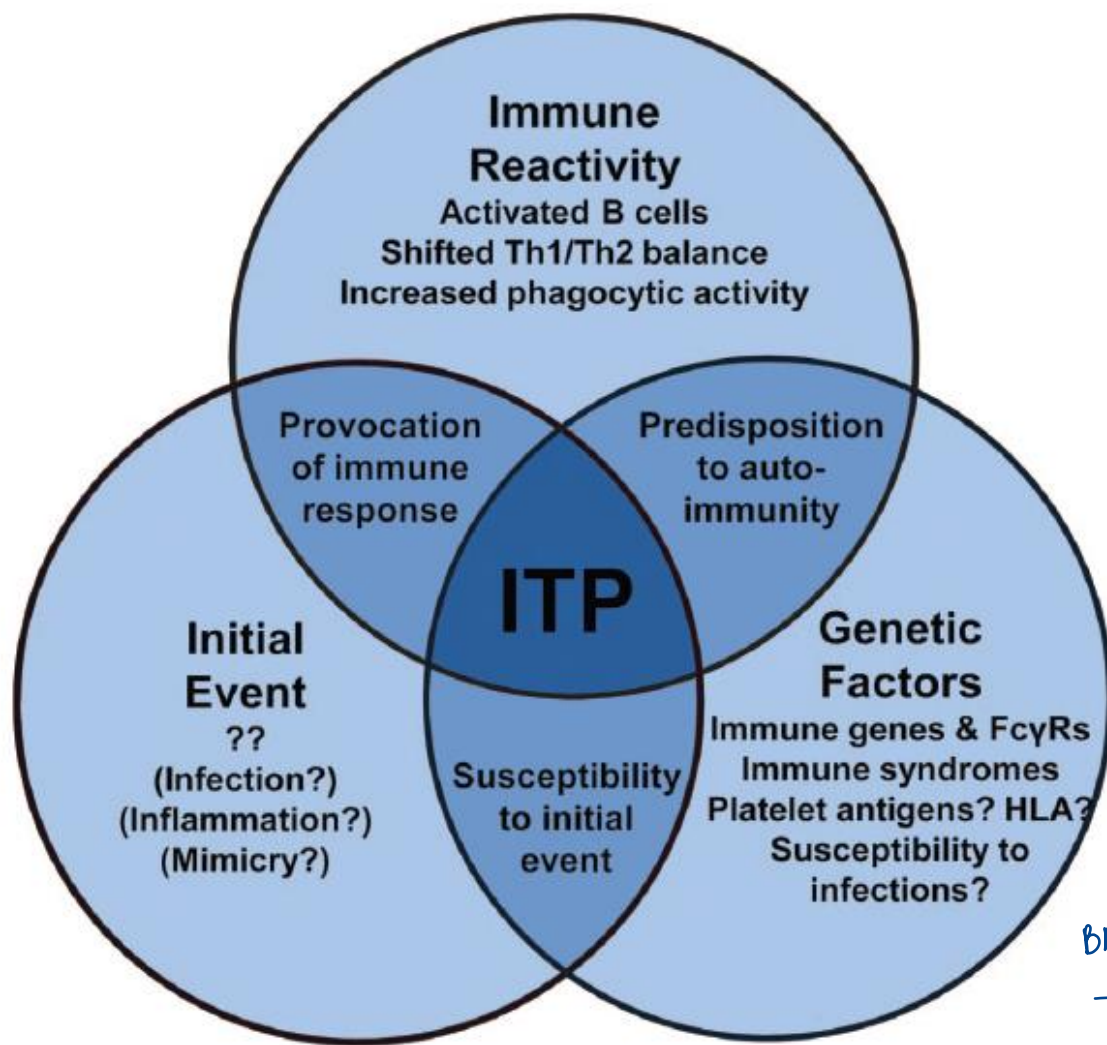


Figure 2. Model of relationship of contributing factors in ITP.

## ITP

- Sự hoạt hóa quá mức của hệ thống MD với vai trò lympho B và sự mất cân đối Th1/Th2
- Yếu tố khởi đầu (nhiễm trùng, viêm, tạo KN bắt chước...)
- Yếu tố di truyền tác động

*Thiếu slide!*

BN bị XH ↓ TCMD sau chứng ngứa MMR có chính lại k°?

- Tỷ lệ: 1/40.000 → tỷ lệ lớn 2 k° đối → thấp
- XN xem hàng thế đứ chứa → đứ rồi thì k° cần chính lại
- Chưa đủ KT → vũng nguy cơ cao MMR → chính  
 → Số XH ↓ TC hơn: k° chính

# CHẨN ĐOÁN

- **Giai đoạn bệnh**

- XHGTCMN mới chẩn đoán: trong vòng 3 tháng từ lúc được chẩn đoán.
- XHGTCMN kéo dài: 3- 12 tháng từ lúc được chẩn đoán
- XHGTCMN mạn tính: kéo dài hơn 12 tháng từ lúc chẩn đoán.

Chẩn đoán



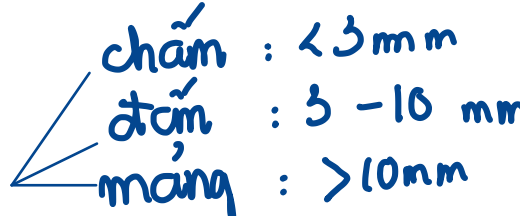
# CHẨN ĐOÁN – Tiền sử

K<sup>o</sup> có tiêu chuẩn vàng, cần  $\Delta$  loại trừ

- Sơ sinh: chảy máu cuống rốn  
- Chích ngừa: Hematome  
- Tập đi: bầm  
- Thay răng: chảy máu chân răng  
- Dây rốn: Rong kinh

- Nhiễm siêu vi (2 tuần đến 2 tháng trước); 60% ITP có tiền sử nhiễm siêu vi
- Nhiễm HIV phối hợp ITP (do cơ chế HIV ức chế lympho T, rối loạn điều hòa miễn dịch, kháng thể tấn công tiểu cầu).
- Nhiễm *Helicobacter pylori*: theo nghiên cứu ở Ý và Nhật, tiểu cầu tăng sau khi điều trị nhiễm H pylori ở cộng đồng có tần suất nhiễm H pylori cao.
- Chứng ngứa (chứng ngứa Sởi, quai bị, rubella: Measle, Mumps, Rubella MMR), ngoài ra có thể chứng các virus sống giảm độc lực.
- Tiền sử gia đình đa số đều bình thường, không bệnh di truyền chảy máu và tiền sử dùng thuốc ở trẻ em thì ít gặp; tuy nhiên nên khai thác thêm để chẩn đoán nguyên nhân liên quan

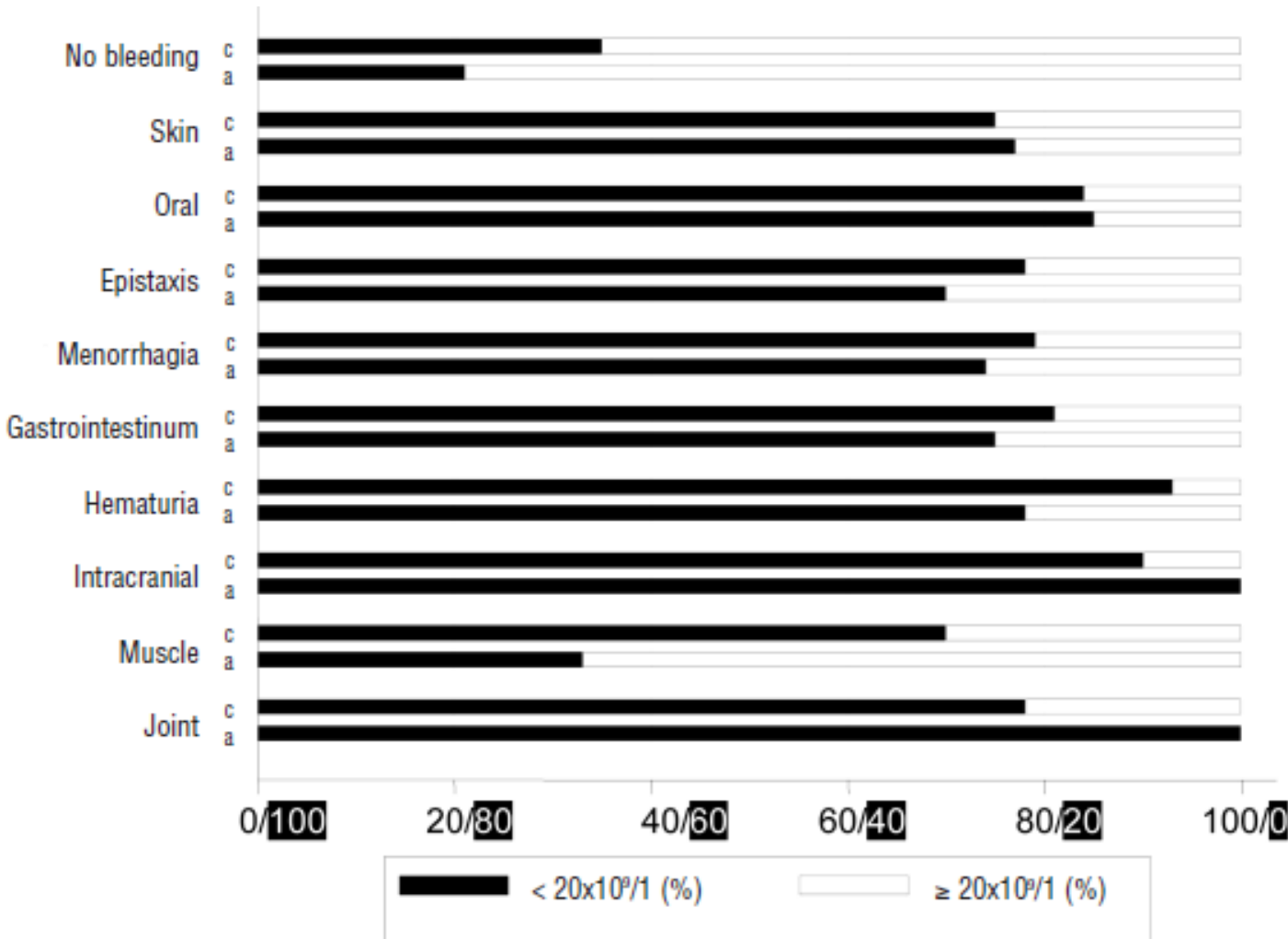
# CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng

- Xuất huyết da rải rác (xuất huyết khô) 
- Xuất huyết niêm mạc (xuất huyết ướt) xuất huyết mũi, nướu răng, được xem là xuất huyết trung bình nặng.
- Xuất huyết nặng khi xuất huyết mũi kéo dài, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết tiết niệu, rong kinh.
- **Xuất huyết nội sọ:** xuất huyết rất nặng có nguy cơ tử vong cao, tỉ lệ 0,1-0,8%. (Thường gặp ở bệnh nhân ITP bị chấn thương đầu và có tiểu cầu  $< 20 \times 10^9/L$ ) *Tỉ lệ 1-3% và SLượng TC là phải YTNK, chủ yếu là do có chấn thương hay không*
- Dấu hiệu cơ quan còn lại: không thấy gan, lách, hạch to; đôi khi có thể sờ lách mập mé 10%. Nếu có một trong những dấu hiệu bất thường của cơ quan khác, cần chẩn đoán phân biệt nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu

– K° cần can thiệp: TB  
– Cần can thiệp: Nặng



# CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng



**Figure 1.** Black bars (from left, 0%, to the right, 100%) indicate patients with a presenting platelet count of  $<20 \times 10^9/L$ , and white bars (from right, 0%, to the left, 100%) patients with a presenting platelet count of  $\geq 20 \times 10^9/L$ . c: children, a: adults.

Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011; 96:1831

# CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng

Petechiae



chấm XH

Ecchymoses

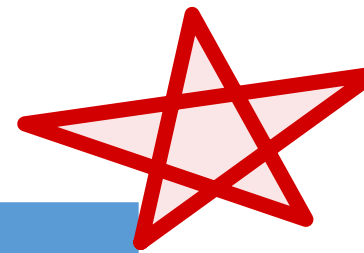


mảng XH

# CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng



# CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng



	Mức độ XH	TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG
Da	1 Nhỏ/ Tối thiểu	Vài petechia ( $\leq 100$ ) và/hoặc $\leq 5$ vết bầm nhỏ ( $\leq 3$ cm) <i>K° điều trị</i>
	2 Nhẹ	Nhiều petechia ( $> 100$ ) và/hoặc $> 5$ vết bầm lớn ( $> 3$ cm) <i>K° điều trị, chỉ cần theo dõi nếu BN tuân thủ</i>
Niêm	3 Trung bình	Xuất huyết niêm mà không cần can thiệp ngay (chảy máu cam hoặc lợi rỉ rả, rong kinh và/ hoặc lở loét làm tăng nguy cơ XH) <i>Có điều trị</i>
	4 Nặng	Xuất huyết niêm hoặc nghi ngờ XH nội cần can thiệp ngay (XHTH nặng, XH phổi, XH cơ hoặc khớp) <i>Điều trị khẩn trương, cần <math>\uparrow</math> TC nhanh</i>
	Rất nặng	XH nội sọ hoặc XH đe dọa tính mạng

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115:168.

# CHẨN ĐOÁN – Cận lâm sàng

Đầu tay : CTM+ phết máu ngoại biên

- ① Công thức máu đầy đủ (CBC), phết máu, hồng cầu lưới
  - Triệu chứng xuất huyết thường tương ứng với mức độ giảm tiểu cầu
    - Tiểu cầu  $< 10.000/\text{mm}^3$
    - Tiểu cầu  $10-30.000/\text{mm}^3$
    - Tiểu cầu  $> 30.000/\text{mm}^3$

}  $< 30 \text{ K}$  thường mới XH  $\rightarrow$  thường cần  $\theta$
  - MPV thường có kích thước trung bình to

tỷ trọng tăng lên  $\rightarrow$  tiểu cầu ra hơn tuy sớm hơn  $\rightarrow$  to hơn
  - Các tế bào hồng cầu, bạch cầu đều trong giới hạn bình thường về số lượng và hình dạng
  - Đôi khi xuất huyết nặng có thể làm thiếu máu, Hb giảm.
  - Xét nghiệm tìm kháng thể, coombs test tiểu cầu chỉ làm khi nghiên cứu, thực tế không làm.
- Nếu XH nhẹ mà thiếu máu phải tìm bệnh đi kèm

# CHẨN ĐOÁN – Cận lâm sàng hỗ trợ

Lâm trên BN nghi ngờ nhiều, ITP kéo dài, mạn tính, & kèm đản ứng

- ② • **Sàng lọc bệnh tự miễn:** ANA và anti –double –stranded DNA, RA, **Sàng lọc tuyến giáp** (TSH, kháng thể kháng giáp), <sup>Coomb's test trực tiếp HC</sup> <sup>Nếu (+) / xHITCND → HC cũng</sup> <sup>đang bị ảnh hưởng → bệnh tự miễn</sup> Antiphospholipid antibodies và lupus anticoagulant khi ITP kéo dài, mạn kèm theo nhức đầu hay có huyết khối.
- PCR chẩn đoán EBV, CMV, HIV và parvovirus
- ④ • Xét nghiệm chẩn đoán viêm gan siêu vi C, B, H pylori
- ⑤ • **Tủy đồ:** lâm sàng không điển hình, bệnh không đáp ứng điều trị, bệnh kéo dài
- ⑥ • **Xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu:** không được khuyến cáo cho bệnh nhân ITP vì khi xét nghiệm dương tính không loại bỏ được giảm tiểu cầu do ITP tiên phát hay thứ phát; khi xét nghiệm âm tính không loại bỏ được chẩn đoán ITP.

Ko làm trên lâm sàng

- ③ • Định lượng IgG, IgM, IgA : Nếu Ig ↓ → BN có bệnh lý suy giảm miễn dịch bẩm sinh



# CHẨN ĐOÁN

- Là chẩn đoán loại trừ
- Chẩn đoán ban đầu: tiêu chuẩn chẩn đoán ITP tiên phát
- Tiểu cầu  $< 100 \times 10^9/L$  (thường gặp  $< 20 \times 10^9/L$ ).
- Công thức máu có bạch cầu, hồng cầu bình thường và hồng cầu lưới bình thường
- Phết máu ngoại biên bình thường không có tế bào non, hay huyết tán
- Bệnh sử xuất huyết đột ngột tự nhiên, tiền sử khỏe mạnh, và lâm sàng không có thiếu máu, gan to, lách to, hạch to, hoặc không có triệu chứng toàn thể như sốt, biếng ăn, đau nhức *+HC nền ung* xương hay sụt cân; không có xuất huyết kéo dài hay dấu hiệu toàn thân.

*Tên slide Δ phân biệt*

# ĐIỀU TRỊ- Biện pháp chung

- Hạn chế hoạt động
- Tránh các thuốc chống tiểu cầu (aspirin, ibuprofen, NSAIDs) và thuốc chống đông máu (enoxaparin, warfarin).
- Theo dõi liên tục tiến triển xuất huyết và số lượng TC thường xuyên, phụ thuộc vào mức độ giảm tiểu cầu, triệu chứng chảy máu và các yếu tố nguy cơ khác
- Giáo dục trẻ và người chăm sóc về những nguy cơ của ITP, triệu chứng chảy máu nặng (nhức đầu dữ dội, tiểu máu, tiêu phân đen, xuất huyết âm đạo)



# ĐIỀU TRỊ- Mục tiêu

- Mục tiêu điều trị là đạt được số lượng tiểu cầu vừa đủ để đảm bảo khả năng đông cầm máu, không phải là để đạt được mức tiểu cầu “bình thường”
- Điều trị ITP tùy từng cá nhân. Mục tiêu điều trị là để duy trì số lượng tiểu cầu là  $>20-30$  K/uL đối với hầu hết bệnh nhân, đồng thời giảm thiểu độc tính. Cách tiếp cận này dựa trên ba giả thiết
  - PLT là một dấu hiệu đáng tin cậy về nguy cơ chảy máu
  - Can thiệp điều trị không làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của ITP nguyên phát
  - Gánh nặng bệnh tật và tác động của nó đến chất lượng cuộc sống do chảy máu và độc tính của thuốc

# ĐIỀU TRỊ- Các định nghĩa

<b>Đáp ứng hoàn toàn</b>	- Số lượng tiểu cầu $\geq 100$ K/uL đo 2 lần cách nhau $> 7$ ngày và không có xuất huyết. <b>khi có 1/2 thì gọi là mất đáp ứng hoàn toàn.</b>
<b>Có đáp ứng</b>	- Số lượng tiểu cầu $\geq 30$ K/uL và tăng hơn hai lần so với mức tiểu cầu nền, đo 2 lần cách nhau $> 7$ ngày và không có xuất huyết.
<b>Không đáp ứng</b>	- Số lượng tiểu cầu $< 30$ K/uL hoặc tăng thấp hơn 2 lần so với mức tiểu cầu nền hoặc bệnh nhân có xuất huyết, đo 2 lần cách nhau ít nhất một ngày
<b>Mất đáp ứng hoàn toàn</b>	- Sau khi có đáp ứng hoàn toàn, số lượng tiểu cầu $< 100$ K/uL, đo 2 lần cách nhau ít nhất một ngày hoặc bệnh nhân có xuất huyết.
<b>Mất đáp ứng</b>	- Sau khi có đáp ứng, số lượng tiểu cầu $< 30$ K/uL hoặc tăng thấp hơn 2 lần so với mức tiểu cầu nền hoặc bệnh nhân có xuất huyết, đo 2 lần cách nhau ít nhất một ngày. Tiểu cầu cần được đo 2 lần cách nhau ít nhất một ngày.

# ĐIỀU TRỊ

- Thuốc:
  - First-line: corticoids, IVIG, anti-D
  - Second-line: rituximab
  - Azathioprine, danazol, interferon, mycophenolate mofetil, cyclosporine, kháng thể đơn dòng kháng CD-52: chưa đủ bằng chứng
  - Đồng vận receptor thrombopoietin: đang nghiên cứu
- Cắt lách

**Second- line: nhớ tên thuốc và trường hợp dùng. Không cần thuộc liều.**

# ĐIỀU TRỊ

- Cơ chế tác dụng:

- ❖ Corticoids là ức chế thực bào, ức chế tổng hợp kháng thể, cải thiện sự sản xuất bạch cầu và làm tăng tính vững bền của nội mạc mạch máu nhỏ
- ❖ IVIG: làm giảm hoạt động của đại thực bào bằng cách lấp các thụ thể Fc của đại thực bào, từ đó làm chậm quá trình loại bỏ những tiểu cầu có gắn với kháng thể; ức chế cạnh tranh với các kháng thể gắn trên bề mặt tiểu cầu  
*anti - Rheus D → tạch huyết → thực bào ăn HC, bỏ qua TC*
- ❖ Anti-D: ức chế hoạt động của đại thực bào, từ đó làm tăng số lượng tiểu cầu
- ❖ Rituximab: là kháng thể đơn dòng kháng lại CD20. Thuốc này gây giảm tế bào pre-B và tế bào B → giảm đáp ứng tự miễn

# ĐIỀU TRỊ-Điều trị ITP cấp hoặc kéo dài

Điều trị	Đáp ứng ban đầu	Đ. ứng đỉnh điểm (ngày)	Tỉ lệ đáp ứng	Tác dụng phụ	Đáp ứng duy trì
Thuốc hàng đầu điều trị ITP cấp hoặc kéo dài					
Theo dõi	vài ngày -> 3-6th		50% lui bệnh trong 1th 75% trong 6th	Nguy cơ XH thấp	Có thể tái phát

# ĐIỀU TRỊ-Điều trị ITP cấp hoặc kéo dài

Điều trị	Đáp ứng ban đầu	Đ. ứng đỉnh điểm (ngày)	Tỉ lệ đáp ứng	Tác dụng phụ	Đáp ứng duy trì
<b>IVIg</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>XH đe dọa tính mạng: 1g/kg/ng IV trong 1-3ng</li> <li>XH ko đe dọa tính mạng: 0,8-1g/kg/ng 1 liều</li> </ul>	1-3 ng	2-7ng	Hiệu quả >80%	Đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt, ớn lạnh, đau nhức (*) Giảm Neu thoáng qua	1/3 BN có PLT dưới ngưỡng chấp nhận sau 2-6 tuần
<b>Anti D</b> 75microgram/kg/IV 1 liều	1-3ng	3-7ng	70-80%	Đau đầu(*), buồn nôn, nôn, sốt, ớn lạnh Tán huyết nhẹ (Hb giảm 1-2g/dl) CCĐ: Rh-, test comb TT+, cắt lách	Giống IVIg có thể đáp ứng kéo dài với liều lặp lại

Điều trị	Đáp ứng ban đầu	Đáp ứng đỉnh điểm (ngày)	Tỉ lệ đáp ứng	Tác dụng phụ	Đáp ứng duy trì
Methylprednisolone 30 mg/kg IV 3- 4 ng (max 1000 mg/ng)	2-14 ng	7-28ng	Hiệu quả 75-80%	Thay đổi hành vi, rối loạn giấc ngủ, giảm dung nạp glucose	1/4-1/3 BN có PLT dưới ngưỡng chấp nhận sau 2-6 tuần
Prednisone 4 mg/kg/ng uống 7 ngày , sau đó giảm liều dần (max 60-80 mg/ng) Hoặc 1- 2 mg/kg/ng uống 1 liều sáng trong 7-21ng, sau đó giảm liều	4-14 ng	7-28ng	Hiệu quả 75%	Giống methylpred Dùng kéo dài gây tăng cân,loãng xương, đục thủy tinh thể, chậm tăng trưởng	Nhiều BN giảm PLT xuống dưới ngưỡng chấp nhận sau giảm liều
Dexamethasone 24 mg/m <sup>2</sup> uống/IV 4 ngày (max 40 mg/ng)	2-14 ng	4-28ng	Hiệu quả 75%	Giống methylpred	1/3 BN có PLT dưới ngưỡng chấp nhận sau 2-6 tuần

# ĐIỀU TRỊ-Điều trị ITP tái phát

- Nhiều BN sau khi điều trị với glucocorticoids, IVIG hoặc anti-D, sau vài tuần, lại sụt giảm số lượng tiểu cầu lần nữa. Những trẻ này thường vẫn đáp ứng lại với biện pháp trị liệu ban đầu.
- Nếu trẻ không đáp ứng với điều trị ban đầu, có thể dùng các biện pháp khác chưa dùng trong 3 biện pháp đầu tay đã nói ở trên.
- Chưa có nghiên cứu nào về tỉ lệ đáp ứng điều trị trong những trường hợp này.
- Ngoài ra, trẻ xuất huyết mức độ nhẹ nhưng kéo dài có thể được điều trị bằng corticoids liều thấp



# ĐIỀU TRỊ-Điều trị ITP mạn

**ĐỊNH NGHĨA:** ITP kéo dài > 6 tháng, tiểu cầu < 150k/mL. Mà trẻ có xuất huyết niêm trở lên mới có chỉ định và điều trị như điều trị lần đầu.

Điều trị	Đáp ứng ban đầu	Đáp ứng đỉnh điểm (ngày)	Tỉ lệ đáp ứng	Tác dụng phụ	Đáp ứng duy trì
----------	-----------------	--------------------------	---------------	--------------	-----------------

Lựa chọn hàng 2 cho ITP mạn tính

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /tuần trong 4 tuần	7-56 ng	14-180ng	Hiệu quả 40-50%	Mề đay, nhức đầu, sốt, ớn lạnh (nhẹ, thoáng qua). Bệnh về huyết thanh:1%	25% đáp ứng kéo dài sau 2 hay nhiều năm điều trị
Cắt lách	1-56 ng	7-56 ng	60-70% đáp ứng kéo dài	Biến chứng: NTH,thuyên tắc TM cửa	70-80% đáp ứng kéo dài hơn 4 năm điều trị

# ĐIỀU TRỊ-Điều trị triệu chứng

**Do dùng thuốc tấn công cơ chế miễn dịch thì cần thời gian mới đáp ứng.**

- **Truyền tiểu cầu:** cần hạn chế

- TC  $< 50.000/\text{mm}^3$  kèm xuất huyết nặng đe dọa tính mạng hay cần phẫu thuật, thủ thuật xâm lấn.

Liều: 1 đơn vị/5-7kg (kiểm tra sau 1h, 24h, 3d sau)

Cần phối hợp thuốc ức chế miễn dịch trong khi chờ truyền TC

- **Truyền hồng cầu lắng** (thiếu máu, Hct $<25\%$ )

10-15ml/kg

# ĐIỀU TRỊ

- Các nghiên cứu
  - Một phân tích gộp từ 6 nghiên cứu so sánh hiệu quả của corticoids và IVIG (liều 0.8 – 1 g/kg) cho thấy không có sự khác biệt về kết cục lâm sàng giữa hai biện pháp này.
  - Vài nghiên cứu thử nghiệm có nhóm chứng khác cho thấy IVIG làm tăng số lượng tiểu cầu nhanh hơn so với prednisone

Neunert, Cindy, et al. "The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia." *Blood* 117.16 (2011): 4190-4207

Orkin, Stuart H., et al. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Elsevier Health Sciences, 2008, pp. 1556-1565.

# ĐIỀU TRỊ

## ➤ Các nghiên cứu:

- Fujisawa và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh tác dụng của việc theo dõi bệnh nhân và việc dùng *prednisone 2mg/kg/ngày trong hai tuần* sau đó giảm liều dần trong 21 ngày ở bệnh nhân có số lượng tiểu cầu 10-29 K/uL và không có xuất huyết niêm mạc.
- Kết cục được quan sát là số ngày bệnh nhân có tiểu cầu < 30 K/uL.
- Kết quả cho thấy *không có sự khác biệt có ý nghĩa* thống kê giữa việc theo dõi và việc dùng thuốc

*Neunert, Cindy, et al. "The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia." Blood 117.16 (2011): 4190-4207.*

# ĐIỀU TRỊ

- *ASH guideline 2011* đề nghị
  - Ở trẻ không có xuất huyết hoặc xuất huyết nhẹ chỉ cần theo dõi mà không cần điều trị, bất kể số lượng tiểu cầu (mức độ 1B).
  - Tuy nhiên, có thể cần điều trị thuốc nếu bệnh nhi không thể được theo dõi sát, bệnh nhi có những yếu tố xã hội khác (nhà ở xa bệnh viện...), bệnh nhi có các hoạt động làm tăng nguy cơ xuất huyết...

# ĐIỀU TRỊ

- *ASH guideline 2011* đề nghị :

- Cân nhắc việc dùng rituximab ở trẻ bị XHGTCMN và vẫn diễn tiến xuất huyết đáng kể dù đã được điều trị với IVIG, anti-D, hay corticosteroids (mức độ 2C).
- Rituximab có thể được dùng như là biện pháp thay thế cho cắt lách cho trẻ XHGTCMN mạn hoặc cho trẻ không có đáp ứng tốt với cắt lách (mức độ 2C).
- Có thể dùng dexamethasone liều cao cho trẻ XHGTCMN đã sử dụng IVIG, anti-D, hay corticosteroids trước đó nhưng vẫn tiếp tục xuất huyết đáng kể (mức độ 2C).
- Cũng có thể dùng dexamethasone liều cao như là biện pháp thay thế cho cắt lách cho trẻ XHGTCMN mạn hoặc cho trẻ không có đáp ứng tốt với cắt lách (mức độ 2C)

# TÁI KHÁM

Tiêu chuẩn xuất viện:

+PLT > 30k/mL, tăng gấp đôi giá trị ban đầu sau 7 ngày.

+Không có xuất huyết mới.

- Khi nào tái khám
  - ✓ 1-2 tuần sau xuất viện
  - ✓ Mỗi tháng trong 6 tháng liên tiếp
- TD gì khi tái khám?
  - ✓ Cân nặng, HA, dấu xuất huyết và đếm tiểu cầu
- Khi nào ngừng tái khám
  - ✓ Tiểu cầu >150.000/mm<sup>3</sup> mỗi tháng
  - ✓ Số tiểu cầu ổn định trong 3 tháng liên tiếp

# DIỄN TIẾN, TIÊN LƯỢNG

- Phần lớn trẻ phục hồi trong vòng 3-6 tháng, dù có hoặc không điều trị
- 20% trẻ diễn tiến mạn tính
- Những yếu tố làm tăng nguy cơ ITP mạn:
  - Cao tuổi
  - Không có giảm tiểu cầu nặng lúc mới chẩn đoán
  - Khởi phát các triệu chứng từ từ
  - Thiếu biểu hiện nhiễm trùng hoặc tiêm phòng trước khi phát triển ITP
- Can thiệp sớm không làm giảm đáng kể khả năng tiến triển ITP mạn tính
- Dựa trên bằng chứng sẵn có, điều trị để kiểm soát các triệu chứng (như ngừng XH nặng, giảm thiểu nguy cơ chảy máu và cải thiện chất lượng cuộc sống) chứ không phải là ngăn ngừa sự phát triển của ITP mạn tính



