

XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM

Bs. Nguyễn Thị Mộng Hồng

Nội dung

1. Định nghĩa
2. Cơ chế bệnh sinh
3. Chẩn đoán
4. Điều trị

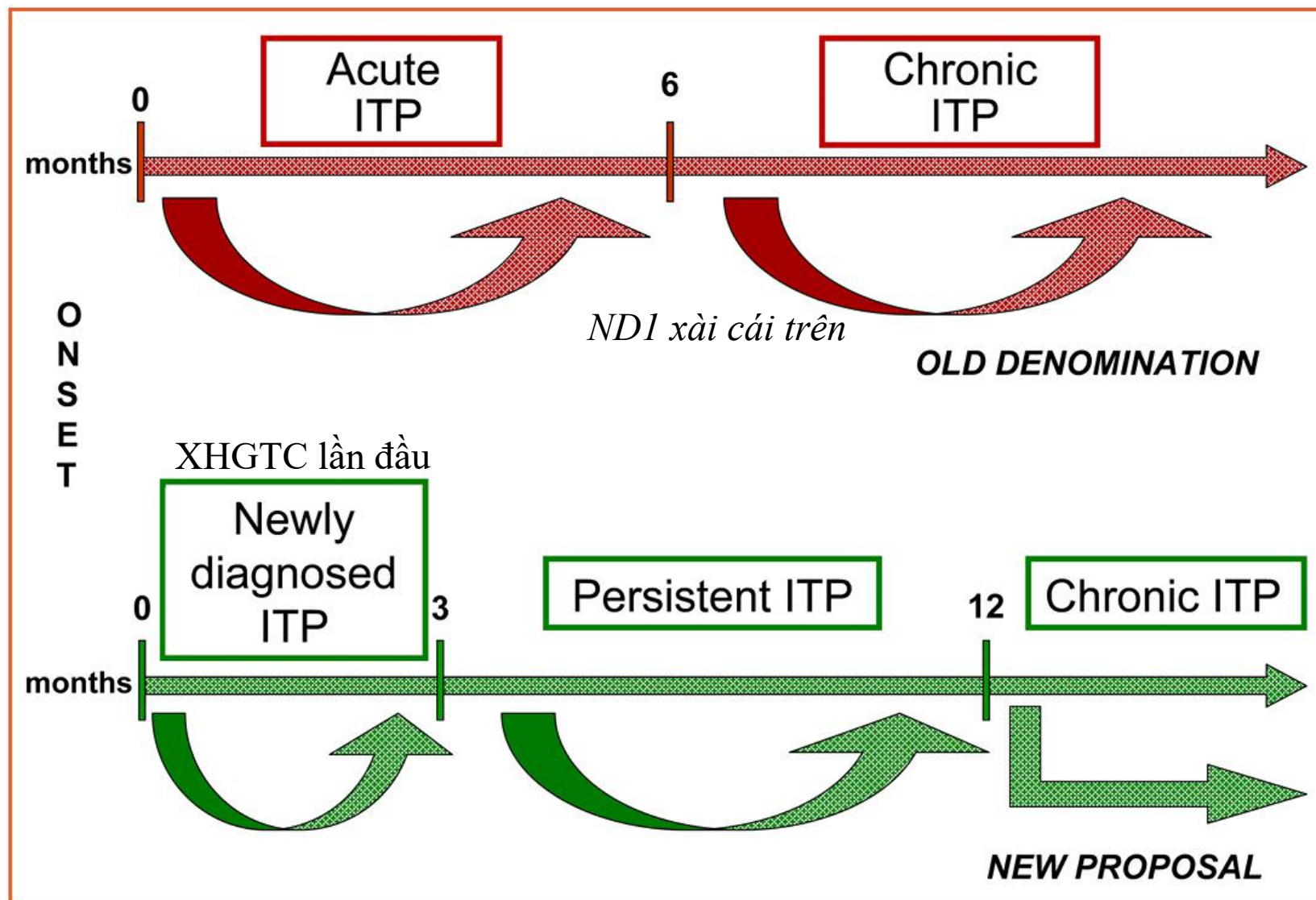
1. Định nghĩa

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.

1.Định nghĩa

- ITP
- Idiopathic thrombocytopenic purpura XHGTC vô căn
- Immune thrombocytopenic purpura XHGTC miễn dịch
- Immune thrombocytopenia

1. Định nghĩa



1. Định nghĩa

K phải thứ phát

- **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.
- **ITP thứ phát(sau bệnh miễn dịch: secondary ITP):** là giảm tiểu cầu miễn dịch xuất hiện trong các bệnh cảnh như sử dụng thuốc, bệnh Lupus đỏ hệ thống, HIV.

1. Định nghĩa

- ITP nguyên phát
 - Giảm tiểu cầu đơn độc (không do bệnh lý khác gây ra hoặc đi kèm bệnh lý khác), TC $< 100.000/\text{mcl}$
 - Chẩn đoán loại trừ
- ITP thứ phát: những bệnh lý giảm tiểu cầu do miễn dịch khác
 - HIV, HCV, Hp,...
 - Suy giảm miễn dịch
 - Bệnh tự miễn
 - Lymphoproliferative, CLL
 - Chủng ngừa: MMR, Varicella, hepatitis A, dTap

1. Định nghĩa

Dịch tễ bệnh ITP tiên phát ở trẻ em:

- Đây là bệnh lý **xuất huyết thường gặp nhất ở trẻ em**. 2nd: hemophilia
- Tuổi mắc bệnh có thể gặp ở bất cứ tuổi nào, **nhưng đỉnh cao nhất là 2-5 tuổi**, kể là tuổi thiếu niên.
- Giới **gặp cả hai giới**; tùy thuộc vào tuổi mắc bệnh sự phân bố có thay đổi: trẻ nhỏ thì nam ưu thế hơn nữ , **trẻ dậy thì và người lớn thì nữ ưu thế hơn nam**
- Về mùa thì tại các quốc gia phương tây ghi nhận bệnh có biến động theo mùa, đỉnh cao vào mùa xuân và đầu mùa hè, phù hợp với mùa cao điểm bệnh lý nhiễm siêu vi.

2. Cơ chế bệnh sinh

- ITP liên quan 2 hiện tượng chính
 - Gia tăng phá hủy tiểu cầu/ lách
 - Giảm sản xuất tiểu cầu trong tủy xương

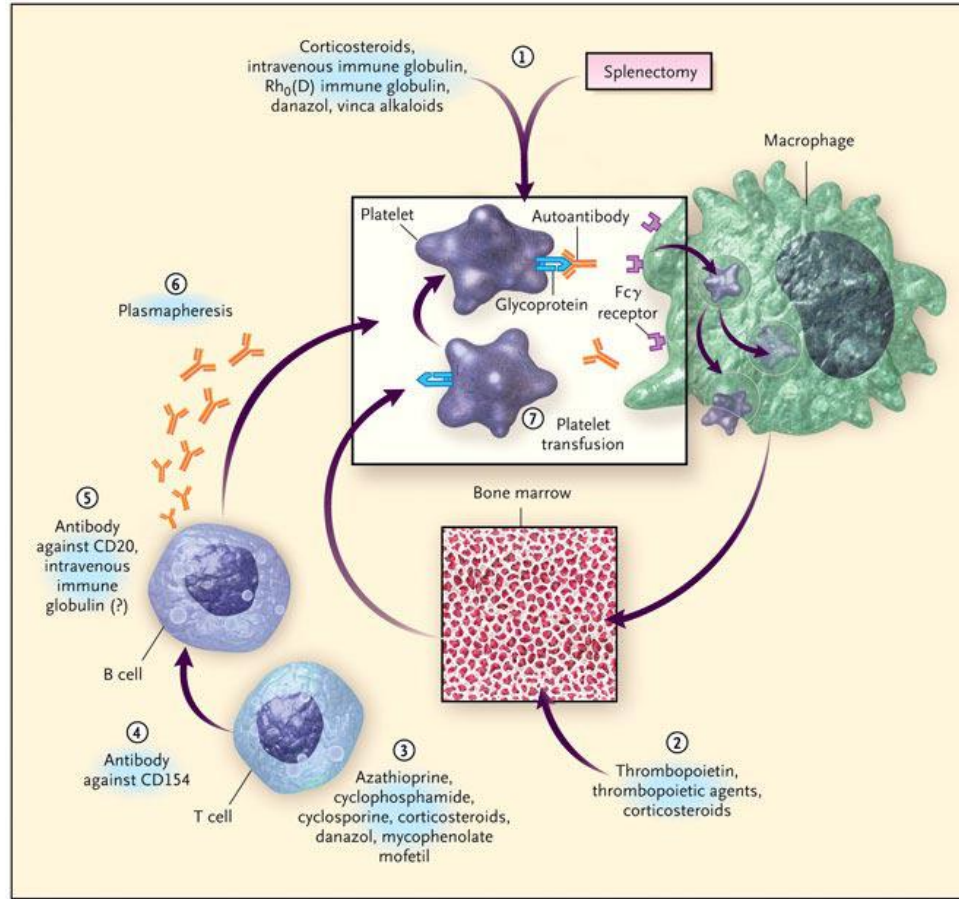
2. Cơ chế bệnh sinh

- Cổ điển: kháng thể
- Mới: tình trạng mạn tính do sự hoạt hóa CD8 CD4, có liên quan chặt chẽ giữa các KT và CD8
- Antigenic Mimicry ITP
 - KN tạo KT giống như KT kháng tiểu cầu
 - HIV, HCV, HBV, quinine

2. Cơ chế bệnh sinh

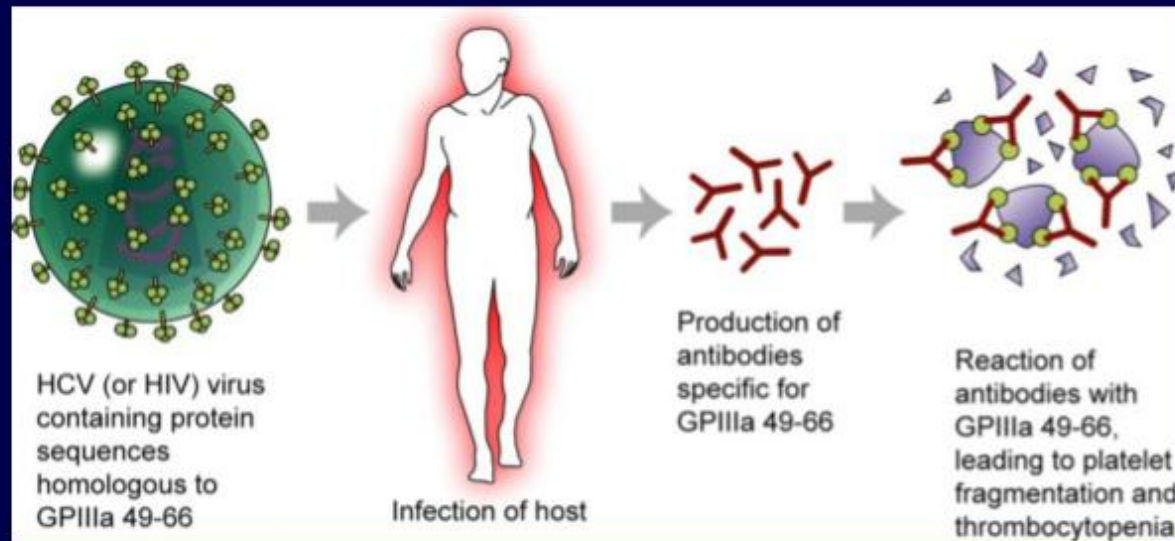
- Xh kháng thể (màu cam) – gắn lên TC
- đại thực bào bắt giữ
- phá hủy
- giảm TC

ĐTB bắt → lộ KN ra
 hoạt hóa KT
 → KT quay vô tủy
 → làm rối loạn
 hđộng ở tủy



2. Cơ chế bệnh sinh

Molecular Mimicry in ITP

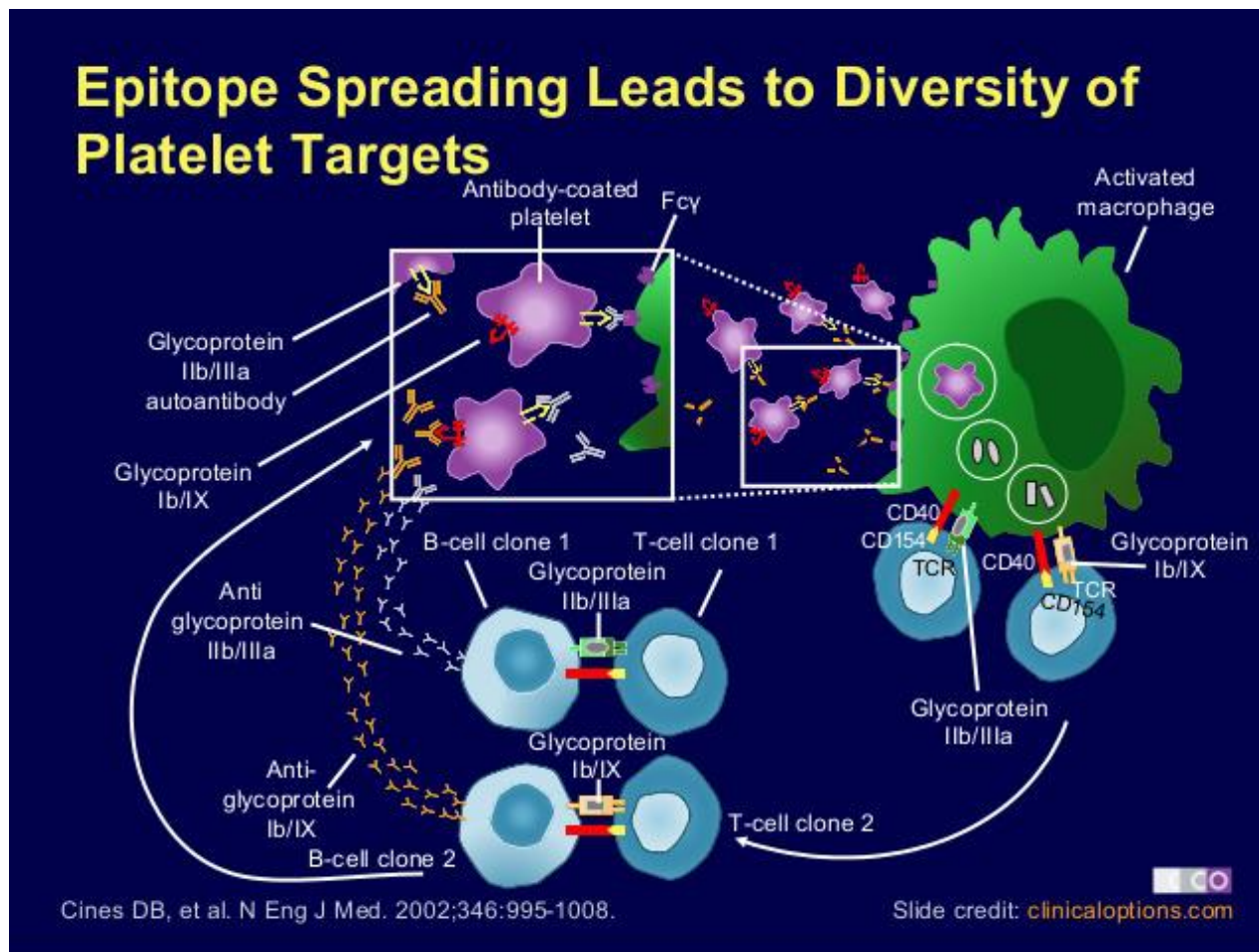


Republished with permission of American Society of Hematology, from Molecular mimicry and immune thrombocytopenia, Aster RH, Blood;113:3887-3888, copyright 2009; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.



Slide credit: clinicaloptions.com

2. Cơ chế bệnh sinh



2. Cơ chế bệnh sinh

- 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.

2. Cơ chế bệnh sinh

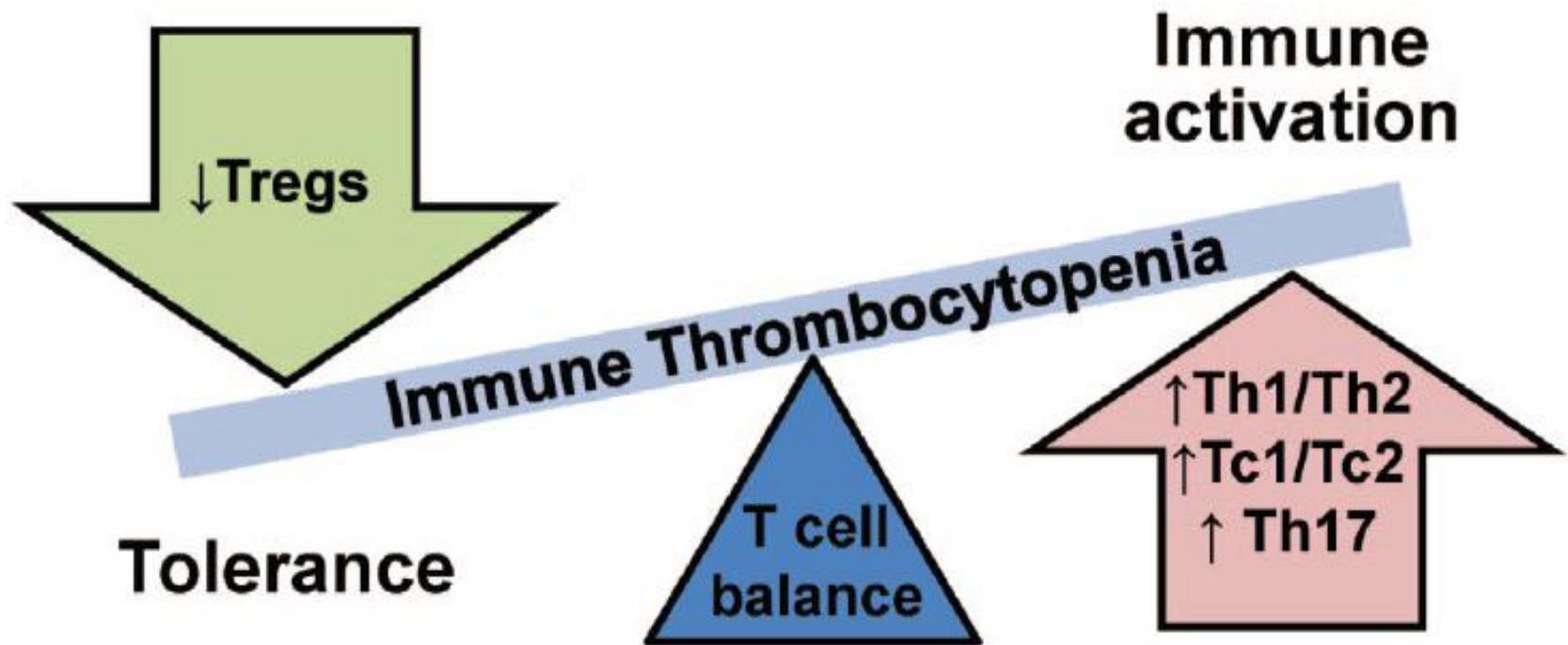


Figure 1. Schematic of shifts in the T-cell balance in ITP.

2. Cơ chế bệnh sinh

- 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 (một số đột biến gen ảnh hưởng)

2. Cơ chế bệnh sinh CHƯA RÕ =.

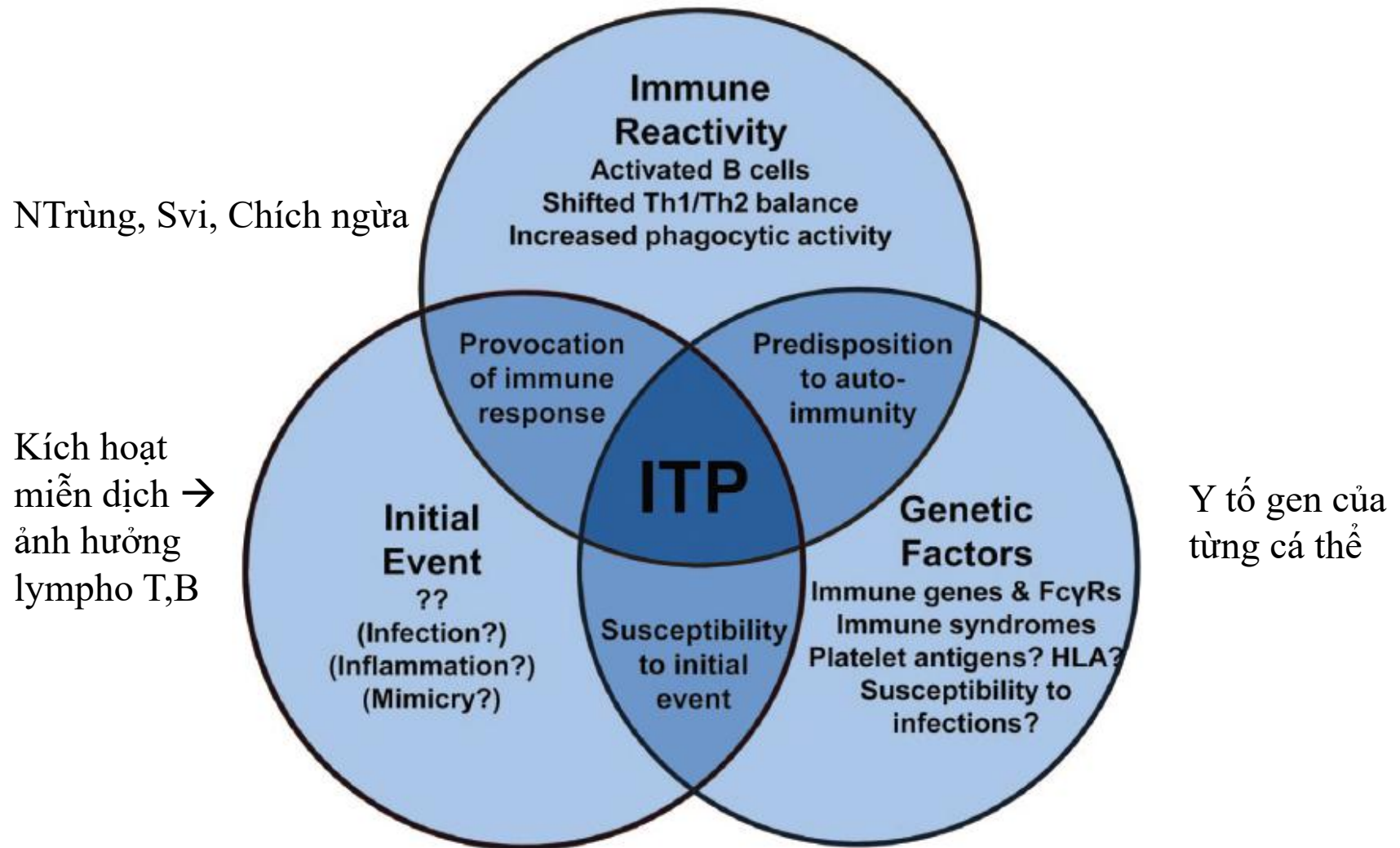


Figure 2. Model of relationship of contributing factors in ITP.

2. Cơ chế bệnh sinh

- Tổ hợp những hiện tượng này được thể hiện qua hình ảnh với 3 vòng tròn
 - Sự hoạt hóa quá mức của hệ thống MD với vai trò tb B và sự tương tác bởi các tb Th1/Th2
 - Yếu tố khởi đầu (nhiễm trùng, viêm...) tạo KN bất chức
 - Yếu tố di truyền tác động

3. Chẩn đoán

- Tình huống khởi phát: bệnh nhân bị xuất huyết **đột ngột**, tự nhiên; xuất huyết da đa dạng dạng chấm, mảng; đôi khi xuất huyết ở niêm mạc hoặc nội tạng (xem phần lâm sàng xuất huyết giảm tiểu cầu); **tổng trạng bệnh nhân thường ổn định, khỏe mạnh.**

HỎI:

-

3. Chẩn đoán

- Tiền sử: Lưu ý một tiền sử sau đây:
 - 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 *Helico 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 ngừa (chứng ngừa Sởi, quai bị, rubella:Measle, Mumps,RubellaMMR) , ngoài ra có thể chủng các virus sống giảm độc lực. *MMR , thủy đậu dễ bị XHGTCT → phải hỏi*
 - 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.

3. Chẩn đoán

Xh da: tìm ở tay chân, ngực (chỗ tay tì vô ẩm)

Xh niêm: họng (lưỡi gà, khẩu cái cứng mềm), mũi, mắt (kết mạc, niêm mạc mắt)

Xh niêm khó cầm, can thiệp bằng nhét merche mới cầm được → TB nặng

- Xuất huyết da rải rác (xuất huyết khô)
- Xuất huyết niêm mạc(xuất huyết ướm) 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 $< 20 \times 10^9/L$.
 - 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

Xhuyết đông cầm máu ban đầu: tự nhiên, dạng chấm điểm mảng, diễn tiến tự cầm , vtri da niêm (có thể nội tạng), cơ địa (k lq gia đình, giới tính)

Y tố đông máu: sau va chạm, chấn thương, khớp

3. Chẩn đoán

Petechiae



Ecchymoses



Courtesy of Leslie Raffini, MD.

3. Chẩn đoán



Xh dạng điểm, xh kết mạc mắt

Khám phải để ý khám thiếu máu : hậu quả (xh nhiều quá gây TM) hay triệu chứng (nn xh nào đó gây giảm TC)

Cls:

-Làm CTM để chắc chắn TC giảm, giảm đơn độc (HC, BC bình thường)

-Đánh giá nguy cơ xuất huyết: <100k : xuất huyết da sau va chạm

< 50k: xuất huyết niêm, tự nhiên

<20k : xuất huyết nội tạng

-Nếu CLS nhẹ hơn LS : - Nếu xuất huyết nhiều , tuổi nhũ nhi → nâng bậc lên (TB-Nặng) ls trung bình

- Nếu xuất huyết ít → điều trị như bậc bình thường (vd: TB)

-Nếu CLS nặng hơn LS: đánh giá theo LS, theo dõi diễn tiến

3. Chẩn đoán

Giúp chẩn đoán XHGTC miễn dịch nguyên phát

- Xét nghiệm:

- Xét nghiệm ban đầu

Từ đây về sau → cơ sở thử phát

- » Công thức máu đầy đủ(CBC),phết máu, hồng cầu lưới, Coombs trực tiếp, định lượng kháng thể miễn dịch.
 - » Triệu chứng xuất huyết nặng thường tương ứng với mức độ giảm tiểu cầu nặng, khi tiểu cầu $< 10 \times 10^9/L$ thì chảy máu mũi thường gặp hơn tiểu cầu $\geq 15 \times 10^9/L$; 86% bệnh nhân bị xuất huyết niêm mạc nặng có tiểu cầu $< 20 \times 10^9/L$. Tuy nhiên cần lưu ý một số trường hợp số lượng tiểu cầu không tiên lượng với mức độ xuất huyết: tiểu cầu từ $16 - 24 \times 10^9/$ trên bệnh nhân xuất huyết niêm mạc nặng.
 - » MPV thường có kích thước trung bình to. 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.

3. Chẩn đoán

– Xét nghiệm hỗ trợ

- » Chỉ định khi bệnh không đáp ứng điều trị, kéo dài hay mạn tính
- » Các xét nghiệm hỗ trợ thường qui
 - **Sàng lọc bệnh tự miễn:** ANA và anti –double –stranded DNA, RA, **Sàng lọc tuyến giáp** (TSH, kháng thể kháng giáp)
 - 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.
 - Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *H.pylori*
 - **Tủy đồ (xem thêm chỉ định tủy đồ ở trên):** và bệnh nhân không đáp ứng lâm sàng sau được điều trị glucocorticoids, IVIG, hay anti-D
Diễn tiến xuất hiện những thay đổi không phù hợp với ITP hạch to, gan to, lách to, sốt, đau nhức xương, giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho không điển hình... Bệnh kéo dài trên 6 tháng, chưa được điều trị, hay điều trị nhưng không đáp ứng.
 - **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.

3. Chẩn đoán

- Chẩn đoán

- 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

- » 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 xương hay sụt cân; không có xuất huyết kéo dài hay dấu hiệu toàn thân.

3. Chẩn đoán

- Chẩn đoán phân biệt

4. Điều trị

- Điều trị ban đầu

– Điều trị hỗ trợ: hạn chế các hoạt động có thể gây va chạm như chơi thể thao; tránh các thuốc ảnh hưởng cầm máu như aspirin, *Để gây xh* ← ibuprofen, kháng viêm non-steroid, **không tiêm bắp**.

- Điều trị đặc hiệu

- » Chỉ định dùng thuốc :

- Có xuất huyết niêm mạc
- Xuất huyết da kèm theo tiểu cầu $<10 \times 10^9/L$
- Chuẩn bị làm phẫu thuật hay thủ thuật (nhổ răng, nội soi...)
- Cơ địa nguy cơ xuất huyết (hemophilia)

4. Điều trị

» Các loại thuốc dùng

- Corticosteroids:

- Cơ chế: giảm sản xuất kháng thể, giảm hoạt động đại thực bào, ổn định thành mạch, tăng sản xuất tiểu cầu.
- Liều dùng: Prednisone 1-2mg/kg/ngày chia 2 lần x 2 tuần đầu, tiếp theo giảm liều trong 1-2 tuần. Hoặc 4mg/kg/ngày chia 3 lần trong 4 ngày. Hoặc Methylprednisolone 30mg/kg/ngày/truyền tĩnh mạch trong 3 ngày. Hoặc Dexamethasone 40mg/kg/ngày (24mg/m^2 da) uống trong 4 ngày, cách 14 ngày lập lại, trong 3 lần.
- Tái phát sau ngưng thuốc: có thể lập lại
- Tác dụng phụ: thay đổi hành vi, rối loạn giấc ngủ, tăng thèm ăn, tăng cân, chàm lớn, viêm dạ dày, tăng giữ nước, tăng đường máu, cao huyết áp,

Liều uống là 2, chích là 10

4. Điều trị

- Intravenous immunoglobulin (IVIG):
 - Cơ chế: cạnh tranh ức chế kháng thể trong gắn kết tiểu cầu; ngăn sự bắt giữ phức hợp tiểu cầu kháng thể bởi các đại thực bào; kích hoạt thụ thể Fc của các tế bào dendritic; tương tác của kháng thể truyền vào và tự kháng thể.
 - Chỉ định: xuất huyết ứ trệ (xuất huyết niêm mạc nặng)
 - Liều dùng: 400mg/kg/ngày/truyền tĩnh mạch trong 5 ngày; hoặc 1000mg/kg/1 lần; hoặc 800mg/kg/ngày trong 2 ngày. Đáp ứng sớm 24-72 giờ sau truyền, đạt đỉnh ở 9 ngày.
 - Tác dụng phụ: giống như cúm (buồn nôn, nôn), nhức đầu, hay sốt. Bệnh nhân lớn tuổi có thể bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính ($<1500/\mu\text{L}$). Sốc phản vệ ở bệnh nhân thiếu IgA di truyền.

K hỏi liều (thiệt hôn $><$)

4. Điều trị

- Anti-Rho(D) immune globulin:
 - Cơ chế: Anti-Rho(Anti D) gắn với kháng nguyên RhD trên hồng cầu, phức hợp anti D/hồng cầu sẽ bị các thụ thể Fc của đại thực bào bắt giữ, do đó làm giảm tiêu thụ phức hợp tiểu cầu/kháng thể.
 - Liều: 75mg/kg/truyền tĩnh mạch trong 30 phút.
 - Tác dụng phụ: sốt, run, bệnh nhân có nguy cơ thiếu máu tán huyết nên cần kiểm tra Hb ($>10\text{g/dL}$) và Coombs test trước dùng Anti-D. Chọn bệnh nhân có Rh⁺.

*Chưa phổ biến →
ahihhi*

4. Điều trị

- Truyền tiểu cầu: khi có xuất huyết trầm trọng

4. Điều trị

– Theo dõi

- » Đếm tiểu cầu mỗi 2 hay 1 lần/ tuần trong giai đoạn xuất huyết trầm trọng.
- » Đếm tiểu cầu 1-2 tuần khi bệnh nhân hết xuất huyết niêm và sau đó 3-4 tuần theo dõi tiếp tục cho đến khi tiểu cầu $>150 \times 10^9/L$.
- » Ngừng theo dõi sau khi tiểu cầu ổn định $> 150 \times 10^9/L$ sau 3 tháng.

- Theo dõi TC:

Mấy đưa tốt : 2l/w

Không tốt : 1l/ngày

- Xuất viện khi ngưng xuất hiện xh mới

4. Điều trị

- Điều trị ITP mạn

- Định nghĩa: tiểu cầu giảm $<150 \times 10^9/L$ trên 6 tháng (theo Hội Huyết Học Hoa kỳ) hoặc 12 tháng (theo nhóm nghiên cứu ITP quốc tế) tính từ khi chẩn đoán. Trẻ em ITP mạn chiếm 10-20 %.
- Nguyên tắc:
 - » Cần chẩn đoán phân biệt các bệnh lý gây giảm tiểu cầu mạn : nhiễm trùng HIV, HBV, EBV; bệnh collagen hay bệnh tự miễn (test ANA, anti DNA).
 - » Theo dõi và can thiệp: 1/3 trẻ ITP mạn tự thuyên giảm trong vài tháng hay năm. Trẻ < 10 tuổi thường tự ổn định hơn trẻ lớn. Trẻ nữ trên 10 tuổi có diễn tiến bệnh giống người lớn và nên điều trị theo kiểu người lớn.
 - » ITP mạn thường có số tiểu cầu trung bình $20-75 \times 10^9/L$ nên đa số không cần điều trị; rất hiếm khi có tiểu cầu $<10 \times 10^9/L$.
 - » Điều trị ITP mạn để giảm nguy cơ chảy máu , thuốc chỉ có giá trị can thiệp tạm thời.

4. Điều trị

- Thuốc dùng điều trị ITP mạn
 - » Chỉ định khi có xuất huyết đáng kể, hay chuẩn bị nhổ răng, hay phẫu thuật, trẻ thiếu niên nữ bị rong kinh.
 - » Chọn thuốc điều trị tương tự như dùng lần đầu.
 - Corticosteroids: điều trị từng đợt ngắn dành cho bệnh nhân. Đối với bệnh nhân lệ thuộc, có thể dùng cách ngày để tránh biến chứng.
 - Immunoglobulin (IVIG) hay antiRho(D) có hiệu quả đối với ITP kháng steroid. IVIG có tác dụng cải thiện tạm thời triệu chứng tiểu cầu. Thực tế dùng IVIG/500mg/kg/ngày x hai ngày.
- Cắt lách: Chỉ định cắt lách khi có xuất huyết nặng kéo dài dù cho sử dụng thuốc liên tục. Nên cắt lách sau 12 tháng phát bệnh; không cắt lách trẻ dưới 5 tuổi; chọn biện cắt nội soi; Nên chủng ngừa nhiễm trùng có vỏ bọc như (*pneumococcus*, *haemophilus influenza*, và não mô cầu) và uống PNC trước cắt.

4. Điều trị

- Cắt lách: Chỉ định cắt lách khi có xuất huyết nặng kéo dài dù cho sử dụng thuốc liên tục. Nên cắt lách sau 12 tháng phát bệnh; không cắt lách trẻ dưới 5 tuổi; chọn biện cắt nội soi; Nên chủng ngừa nhiễm trùng có vỏ bọc như (*pneumococcus*, *haemophilus influenza*, và não mô cầu) và uống PNC trước cắt.
- Điều trị ITP mạn tính kháng trị
 - » Tìm có bị lách phụ: 25% ITP mạn bị tái phát xuất huyết sau cắt lách.
 - » Thuốc được sử dụng Danazol, interferon, cyclosporin, vincristine, cyclophosphamide, azathioprine là các thuốc có thể được chọn lựa khi bệnh nhân bị xuất huyết nhiều, điều trị thất bại với steroids, IVIG, anti-Rho (D).
 - » Rituximab: là kháng thể đơn clon kháng CD20 tác dụng chống lại lympho B. Như vậy Rituximab có tác dụng lên ITP tiên phát và thứ phát, hiện nay Rituximab được chỉ định cho ITP trẻ em mạn tính kháng trị. Liều dùng là 375mg/m^2 da truyền tĩnh mạch (4-6 giờ) mỗi tuần trong 4 tuần. Tác dụng phụ: sốt, nhức đầu, nôn ói, ức chế lympho B trong 6 tháng, giảm sản xuất kháng thể toàn bộ IgG.
 - » Thrombopoietin (TPO)-receptor agonists: như romiplostim và eltrombopag còn đang nghiên cứu.

- Xuất huyết não: dung IGVG (1-3 ngày) , cort chích (2-14 ngày) → nên ít nhất phải 1 ngày ms có hiệu quả → truyền tiểu cầu để nâng TC >20k ngay
- Xuất huyết nội tạng : cort chích là bắt buộc, nhưng IGVG phải xem bệnh có đang diễn tiến hay k, XH nhiều hay ít ms xài
- Thuốc:
- **Cort là thuốc hàng đầu:** tác dụng giúp giảm sự gắn kết kháng thể lên tiểu cầu
- IGVG: do gắn vs ĐTB làm ĐTB k bắt KT trên TC được → k phá hủy ĐTB → làm cho TC k giảm nữa

4. Điều trị

The goal of all treatment strategies for ITP is to achieve a platelet count that is associated with adequate hemostasis, rather than a normal platelet count. The decision to treat should involve a discussion with the patient and consideration of the severity of bleeding, anticipated surgical procedures, medication side effects, and health-related quality of life.

4. Điều trị

Goals of ITP Therapy

- American Society of Hematology last published evidence-based guidance for ITP treatment in 2011⁽¹⁾
 - Updated recommendations are currently under development
- Generally, clinicians should aim to:
 - Maintain a safe platelet count with minimal toxicity
 - Toxicity of therapy, particularly long-term steroid exposure, may be significant
 - Individualize therapy based on bleeding risk

4. Điều trị

Therapy Options for ITP

Clinical Situation	Therapy Options
First line (initial treatment for newly diagnosed ITP)	Anti-D Corticosteroids: dexamethasone, methylprednisolone, prednis(ol)one IVIg
Second line	Azathioprine Cyclosporin A Cyclophosphamide Danazol Dapsone Mycophenolate mofetil Rituximab Splenectomy TPO receptor agonists (romiplostim and eltrombopag) Vinca alkaloids
Treatment for patients failing first- and second-line therapies	Category A*: TPO receptor agonists Category B†: campath-1 H, combination of first- and second-line therapies, combination chemotherapy, HSCT

*Sufficient data to support recommendation.

†Minimal data to support recommendation; potential for considerable toxicity.

Provan D, et al. Blood. 2010;115:168-186.



Slide credit: clinicaloptions.com

4. Điều trị

Table 4. Definitions of time to and duration of response, and the time to initial and peak response for different ITP treatments*

Time to response	From start of treatment until either complete response or response		
Duration of response	Time from complete response or response until loss of complete response or response		
	Measured as the proportion of the cumulative time spent in complete response or response during the period under examination as well as the total time observed from which the proportion is derived		
Expected time to response	Treatment type	Initial response, days	Peak response, days
	Anti-D	1-3	3-7
	Azathioprine	30-90	30-180
	Danazol	14-90	28-180
	Dexamethasone	2-14	4-28
	Eltrombopag	7-28	14-90
	IVIg	1-3	2-7
	Prednisone	4-14	7-28
	Rituximab	7-56	14-180
	Romiplostim	5-14	14-60
	Splenectomy	1-56	7-56
	Vinblastine	7-14	7-42
	Vincristine	7-14	7-42

*Adapted from the International Working Group.⁷

RECOMMENDATIONS- ASH 2011

Case 1: newly diagnosed ITP In children

A 3-year-old child presents with a 24-hour history of bruising and petechiae. There is no history of additional bleeding or family history of thrombocytopenia or bleeding. Physical examination is notable for a few areas of scattered petechiae and several small bruises to her arms and legs. There is no other active bleeding, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly. Complete blood count reveals a platelet count of $8 \times 10^9/L$ and is otherwise normal. Peripheral blood smear shows a few large platelets and no other abnormalities.

RECOMMENDATIONS-ASH 2011

Section 1: ITP in children

Case 1: newly diagnosed ITP in children

Diagnosis of ITP

1.1.A. We recommend:

- Bone marrow examination is unnecessary in children and adolescents with the typical features of ITP (grade 1B).
- Bone marrow examination is not necessary in children who fail IVIg therapy (grade 1B).

1.1.B. We suggest:

- Bone marrow examination is also not necessary in similar patients prior to initiation of treatment with corticosteroids or before splenectomy (grade 2C).
- Testing for antinuclear antibodies is not necessary in the evaluation of children and adolescents with suspected ITP (grade 2C)

Initial management of ITP

1.2.A. We recommend:

- Children with no bleeding or mild bleeding (defined as skin manifestations only, such as bruising and petechiae) be managed with observation alone regardless of platelet count (grade 1B).

Initial pharmacologic management of pediatric ITP

1.3.A. We recommend:

- For pediatric patients requiring treatment, a single dose of IVIg (0.8-1 g/kg) or a short course of corticosteroids be used as first-line treatment (grade 1B).
- IVIg can be used if a more rapid increase in the platelet count is desired (grade 1B).
- Anti-D therapy is not advised in children with a hemoglobin concentration that is decreased due to bleeding, or with evidence of autoimmune hemolysis (grade 1C).

1.3.B. We suggest:

- A single dose of anti-D can be used as first-line treatment in Rh-positive, nonsplenectomized children requiring treatment (grade 2B).

RECOMMENDATIONS- ASH 2011

Case 2: children who are treatment nonresponders and/or have persistent or chronic ITP

A 6-year-old child was diagnosed with ITP 6 months ago and continues to have a platelet count of $20 \times 10^9/L$. In the past the child has had no response to IVIg or anti-D and has recently had a decline in her response to periodic corticosteroids. She suffers from troublesome recurrent epistaxis, as a result of which she is being sent home from school. The parents are wondering whether the child can return to soccer practice because they feel she needs to be more active.

RECOMMENDATIONS- ASH 2011

Case 2: children who are treatment nonresponders

Appropriate second-line treatments for pediatric ITP

2.1.A. We suggest:

- Rituximab be considered for children or adolescents with ITP who have significant ongoing bleeding despite treatment with IVIg, anti-D, or conventional doses of corticosteroids (grade 2C).
- Rituximab may also be considered as an alternative to splenectomy in children and adolescents with chronic ITP or in patients who do not respond favorably to splenectomy (grade 2C).
- High-dose dexamethasone may be considered for children or adolescents with ITP who have significant ongoing bleeding despite treatment with IVIg, anti-D, or conventional doses of corticosteroids (grade 2C).
- High-dose dexamethasone may also be considered as an alternative to splenectomy in children and adolescents with chronic ITP or in patients who do not respond favorably to splenectomy (grade 2C).

Splenectomy for persistent or chronic ITP or ITP unresponsive to initial measures

2.2.A. We recommend:

- Splenectomy for children and adolescents with chronic or persistent ITP who have significant or persistent bleeding, and lack of responsiveness or intolerance of other therapies such as corticosteroids, IVIg, and anti-D, and/or who have a need for improved quality of life (grade 1B).

2.2.B. We suggest:

- Splenectomy or other interventions with potentially serious complications be delayed for at least 12 months, unless accompanied by severe disease defined by the International Working Group as unresponsive to other measures or other quality of life considerations (grade 2C).

***H pylori* testing in children with persistent or chronic ITP**

2.3.A. We recommend:

- Against routine testing for *H pylori* in children with chronic ITP (grade 1B).

RECOMMENDATIONS-ASH 2011

Case 3: management of MMR-associated ITP

A 15-month-old child presents with a 24-hour history of bruising and petechiae. The child received a measles, mumps, and rubella (MMR) vaccination 2 weeks earlier. There is no additional bleeding. Physical examination is notable for a few areas of scattered petechiae and several small bruises. There is no other active bleeding, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly. Complete blood count is normal except for a platelet count of $8 \times 10^9/L$. Peripheral blood smear is consistent with ITP.

RECOMMENDATIONS- ASH 2011

Case 3: management of MMR-associated ITP

3.1.A. We recommend:

- Children with a history of ITP who are unimmunized receive their scheduled first MMR vaccine (grade 1B).
- In children with either nonvaccine or vaccine-related ITP who have already received their first dose of MMR vaccine, vaccine titers can be checked. If the child displays full immunity (90%-95% of children), then no further MMR vaccine should be given. If the child does not have adequate immunity, then the child should be re-immunized with MMR vaccine at the recommended age (grade 1B).

RECOMMENDATIONS- ASH 2011

Case 7: treatment of specific forms of secondary ITP

Management of secondary ITP, HCV-associated

7.1.A. We suggest:

- In patients with secondary ITP due to HCV infection, antiviral therapy should be considered in the absence of contraindications (grade 2C). However, the platelet count should be closely monitored due to a risk of worsening thrombocytopenia attributable to interferon.
- If treatment for ITP is required, the initial treatment should be IVIg (grade 2C).

Management of secondary ITP, HIV-associated

7.2.A. We recommend:

- For patients with secondary ITP due to HIV, treatment of the HIV infection with antiviral therapy should be considered before other treatment options unless the patient has clinical significant bleeding complications (grade 1A).
- If treatment for ITP is required, initial treatment should consist of corticosteroids, IVIg, or anti-D (grade 2C) and splenectomy in preference to other agents in symptomatic patients who fail corticosteroids, IVIg, or anti-D (grade 2C).

Management of secondary ITP, *H pylori*-associated

7.3.A. We recommend:

- That eradication therapy be administered in patients who are found to have *H pylori* infection (based on urea breath tests, stool antigen tests, or endoscopic biopsies) (grade 1B).

7.3.B. We suggest:

- Screening for *H pylori* be considered in patients with ITP in whom eradication therapy would be used if testing is positive (grade 2C).
-

RECOMMENDATIONS- ASH 2011

8.0. Emergency management of ITP

Question: A well-known chronic ITP patient is brought to hospital after being involved in a accident; his level of consciousness is impaired and a computerized tomography (CT) scan demonstrates an intracranial hemorrhage. In addition to standard life-saving measures, what treatments should be considered in patients with ITP who have life-, limb-, or sight-threatening hemorrhage?

Tài liệu tham khảo

- Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights, Jill Johnson, *Hematology* 2012, 306-312
- Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology, James N.G., *Blood* 1996, vol 88, 3-40.
- The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia , Cindy N., *Blood* 2011 117:4190-4207
- Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group, Francesco R., *Blood* 2009, vol 113.
- Uptodate (7/2016), ITP in children: management of chronic disease.