

# **XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH.**

## **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

1. Mô tả đặc điểm cấu trúc và chức năng tiểu cầu
2. Mô tả đặc điểm bệnh lý giảm chức năng tiểu cầu thường gặp
3. Liệt kê các nguyên nhân giảm tiểu cầu
4. Mô tả các bệnh giảm tiểu cầu không do miễn dịch thường gặp ở trẻ em
5. Mô tả đặc điểm bệnh Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em

## **NỘI DUNG**

### **1. ĐẶC ĐIỂM TIỂU CẦU**

#### **1.1. Nguồn gốc tiểu cầu và sự sản xuất tiểu cầu**

1.1.1. Mẩu tiểu cầu ( megakaryocyte) : Tiểu cầu được sản xuất từ mẫu tiểu cầu ở tủy xương. Mẫu tiểu cầu xuất phát từ tế bào gốc tạo dòng hồng cầu và mẫu tiểu cầu (megakaryocyte-erythroid progenitors). Vì vậy có mối tương quan chặt chẽ giữa tiểu cầu và hồng cầu từ cấu trúc phân tử, các yếu tố phiên mã, cytokine điều hòa hoạt động tạo máu, erythropoietin và thrombopoietin.

#### **1.1.2. Thrombopoietin**

**Sự sản xuất:**Thrombopoietin được sản xuất chủ yếu ở gan, một số ít ở thận và tủy xương.

**Chức năng thrombopoietin:**Thrombopoietin gắn với thụ thể thrombopoietin (c-Mpl) ở trên mẫu tiểu cầu sẽ làm mẫu tiểu cầu tăng sinh và biệt hóa.Thụ thể c-Mpl còn hiện diện trên bề mặt tiểu cầu và một số tế bào gốc tạo máu khác. Thrombopoietin có tác dụng tăng sản xuất mẫu tiểu cầu qua cơ chế dẫn truyền JA,STAT và một số hóa chất trung gian khác qua các tế bào có CD34.

**Tác dụng điều hòa hoạt động của Thrombopoietin và sản xuất tiểu cầu:** nồng độ thrombopoietin trong huyết tương được điều hòa bởi sự sản xuất tiểu cầu. Tiểu cầu và mẫu tiểu cầu có nhiều thụ thể thrombopoietin (c-Mpl) nên sẽ gắn với thrombopoietin và sẽ làm giảm nồng độ tự do thrombopoietin trong huyết tương. Khi tiểu cầu bị giảm sản xuất từ tủy thì lượng tiểu cầu trong máu giảm, c-mpl giảm, nên thrombopoietin tự do trong máu tăng và kích thích lên mẫu tiểu cầu gây tăng sản xuất tiểu cầu. Khi truyền tiểu cầu vượt ngưỡng bình thường thì c-mpl tăng, tăng độ đào thải thrombopoietin, nên đưa đến giảm sản xuất tiểu cầu ở tủy.Khi cả thrombopoietin và thụ thể c-mpl bị giảm thì sự sản xuất tiểu cầu bị giảm nặng. Điều này khác biệt với erythropoietin: erythropoietin tăng sản xuất khi bị ngạt.

#### **1.2. Cấu trúc tiểu cầu**

1.2.1. Đặc điểm chung: tế bào nhỏ trong tuần hoàn, tế bào không có nhân. Kích thước tiểu cầu trạng thái nghỉ có đường kính 1,5µm; dày1µm; thể tích tiểu cầu (mean platelet volume) 6-10fL ( 1fL= 10<sup>-15</sup>L).Tiểu cầu trạng thái nghỉ có hình

đĩa với sự hiện diện của các cuộn vi ống, các hạt, vùi ty lạp thể, tiêu thể, vùi bộ Golgi và hệ võng mô. Số lượng tiểu cầu trung bình trong máu là  $150 - 400 \times 10^9/L$ , thời gian sống trung bình là 8- 10 ngày. Tiểu cầu được sản xuất từ tủy ra máu ngoại biên, trong quá trình lưu thông thì 30% bị giữ ở lách. Trẻ sơ sinh có số lượng tiểu cầu giống người lớn ngay từ ngày thứ hai sau sanh.

1.2.2. Cấu trúc tiểu cầu: khung tiểu cầu đóng vai trò quan trọng giúp cho tiểu cầu hoàn thành chức năng cầm máu, nên khác với các loại tế bào khác trong cơ thể. Protein của khung tiểu cầu sắp xếp theo các cấu trúc đặc biệt để giúp cho màng tiểu cầu thay đổi hình dạng khi hoạt động và khi không hoạt động. Khi hoạt động màng tiểu cầu bộc lộ ra các thụ thể để tiểu cầu bám dính với nơi tổn thương.

1.2.3. Các hạt trong tiểu cầu: tiểu cầu có chứa ba loại hạt.

1.2.3.1. Hạt  $\alpha$ : có khoảng 40-80 hạt trong mỗi tiểu cầu. Các chất chứa trong hạt có thể có nguồn gốc khác nhau đã được tổng hợp trong mẫu tiểu cầu ở tủy xương như yếu tố von Willebrand, vWF; yếu tố 4 tiểu cầu;  $\beta$ -thromboglobulin; platelet-derived growth factor, PDGF. Một số chất được nhập vào từ huyết tương như IgG, V, fibrinogen, albumin, fibronectin.

1.2.3.2. Hạt đậm: khoảng 4-8 hạt trong mỗi tiểu cầu. Hạt đậm chứa ADP, ATP, polyphosphate vô cơ, ion  $Ca^{++}$ .

1.2.3.3. Hạt lysosomes: vài ba hạt trong mỗi tiểu cầu, bên trong hạt chứa acid hydrolases, cathepsins D và E và vài enzymes tiêu hạt khác.

1.2.4. Các chất đồng vận tiểu cầu: là các chất có tác dụng hoạt hóa tiểu cầu, làm cho tiểu cầu tăng cường chức năng cầm máu. Các chất đồng vận chính của tiểu cầu là thrombin, collagen, ADP, các chất này hoạt động bằng cách gắn lên thụ thể chuyên biệt ở trên màng tiểu cầu.

1.2.4.1. Thụ thể với thrombin (Protease-Activated Receptor-1, PAR-1) : Thrombin là một trong các chất đồng vận chính của tiểu cầu, thrombin hoạt hóa tiểu cầu qua thụ thể PAR-1 trên bề mặt tiểu cầu. Khi thrombin gắn vào PAR-1 sẽ gây tác dụng kích hoạt tiểu cầu tạo ra các phản ứng như thủy phân phosphoinositide, thành lập thromboxan A<sub>2</sub>, phosphoryl hóa protein, tăng nồng độ tự do của  $Ca^{++}$  tự do trong tế bào chất của tiểu cầu. Các phản ứng này sẽ giúp cho tiểu cầu thay đổi hình dạng, kết tụ lại, và phóng thích các hạt trong tế bào chất của tiểu cầu. Chất đối kháng PAR-1 (PAR-1 antagonists) là Vorapaxar và Atopaxar là thuốc được sử dụng trong ngừa huyết khối ở bệnh nhân can thiệp mạch vành qua da hay bệnh atherothrombotic.

1.2.4.2. Thụ thể với collagen (Glycoprotein Ia/IIa và Glycoprotein VI (GPIaIIa, GPVI): Collagen là một chất có tác dụng chính hoạt hóa tiểu cầu qua thụ thể GPIaIIa và GPVI. Đây là các thụ thể trong nhóm có tính bám dính, như móc câu để gắn kết tiểu cầu vào collagen sau khi lớp nội mô bị vỡ. Thiếu GPIa/IIa hay GPVI sẽ bị chảy máu.

1.2.4.3. Thụ thể với Adenosine diphosphate (ADP) [platelet G alpha-subclass q-coupled (P2Y<sub>1</sub>) và thụ thể platelets G alpha-subclass i-coupled (P2Y<sub>12</sub>)]: ADP là một trong các chất có tác dụng hoạt hóa tiểu cầu mạnh, ADP được chứa trong hạt đậm và phóng ra ngoài khi tiểu cầu được hoạt hóa.

ADP gắn với thụ thể P2Y<sub>1</sub> gây ra sự thủy phân phosphoinositide, thành lập thromboxane A<sub>2</sub>, và phosphoryl hóa protein, và tăng Ca<sup>++</sup>. ADP gắn vào thụ thể P2Y<sub>12</sub> sẽ ức chế thành lập AMP vòng. Khi ADP kích hoạt cả hai thụ thể sẽ gây đáp ứng đầy đủ của tiểu cầu. Các thuốc ảnh hưởng lên P2Y<sub>1</sub> và P2Y<sub>12</sub> là ticlopidine and clopidogrel tác dụng ức chế sự kết tụ tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu

1.2.4.4. Thụ thể với chất Adrenergic thụ thể ( $\alpha$ -adrenergic: G  $\alpha$ -subclass i-, or G  $\alpha$ -subclass z-): Epinephrine là chất đồng vận tiểu cầu qua kết hợp với thụ thể coupled alpha-adrenergic. Tuy nhiên tác dụng này chỉ có trong thực nghiệm với Epinephrine liều cao; khi bị stress, epinephrine giúp cho tiểu cầu tăng đáp ứng với các chất đồng vận khác với tiểu cầu ở nồng độ thấp. epinephrine liều cao có thể gây hoạt hóa phospholipase C, nhưng hiện tượng này bị ức chế bởi aspirin.

1.2.4.5. Thụ thể với Thromboxane (thromboxane A<sub>2</sub> receptor or prostanoid TP receptor): Thromboxan A<sub>2</sub> được sản xuất từ arachidonate bởi tác dụng của men cyclooxygenase; sau khi thành lập thromboxan A<sub>2</sub> khuếch tán qua màng tế bào và kích hoạt các tiểu cầu khác qua thụ thể G alpha-subclass q-coupled. Thromboxan A<sub>2</sub> tác dụng hoạt hóa tiểu cầu tại chỗ vì lệ thuộc vào thời gian nửa đời sống của thromboxan A<sub>2</sub>, điều này giúp cho giới hạn sự lan tràn của hoạt động kích hoạt tiểu cầu.

1.3. Chức năng tiểu cầu: ( xem phần sinh lý cầm máu trong bài Hội chứng xuất huyết)

## 2. BỆNH GIẢM CHỨC NĂNG TIỂU CẦU

### 2.1. Đặc điểm bệnh giảm chức năng tiểu cầu

2.1.1. Đặc điểm chung: Đây là các bệnh chảy máu do rối loạn chức năng cầm máu của tiểu cầu. Bệnh có thể di truyền hay mắc phải. Ở thể di truyền, bệnh xuất hiện sớm từ sơ sinh, hay tái phát, có tiền sử gia đình. Thể mắc phải thường gặp trẻ lớn, tiền sử dùng thuốc (aspirin, kháng viêm không steroids), bệnh lý gan, mật.

2.1.2. Xét nghiệm sàng lọc ban đầu

2.1.2.1. Công thức máu có số lượng tiểu cầu bình thường.

2.1.2.2. Phết máu cho biết hình dạng, kích thước và sự kết cụm của tiểu cầu.

2.1.2.3. Thời gian máu chảy kéo dài.

2.1.2.4. Thời gian co cục máu kéo dài.

2.1.2.5. PFA-100 được dùng để thay thế thời gian máu chảy ( xem thêm phần xét nghiệm trong bài Hội chứng xuất huyết).

2.1.2.6. Xét nghiệm đông máu aPTT và PT bình thường.

2.1.3. Điều trị

2.1.3.1. Nguyên tắc chung

- Cần hỏi về tiền sử chảy máu, các bệnh đã hoặc đang mắc; thuốc đã và đang dùng trước khi làm thủ thuật xâm lấn hay phẫu thuật bởi vì xét nghiệm chức năng tiểu cầu bình thường không thể hiện đầy đủ mức độ nguy cơ chảy máu.
- Nên thực hiện xét nghiệm chức năng tiểu cầu khi bệnh nhân có dấu hiệu xuất huyết hoặc qua khai thác bệnh sử tiền sử nghi ngờ xuất huyết.

- Chọn lựa biện pháp điều trị chuyên biệt cho bệnh lý rối loạn chức năng tiểu cầu còn giới hạn nhất là đối với bệnh di truyền vì chưa có nhiều các chứng cứ để xây dựng cơ sở hướng dẫn cho quản lý các bệnh này.

#### 2.1.3.2. Thuốc thường dùng

- Desmopressin(dDAVP): Chỉ định điều trị xuất huyết nhẹ trong bệnh von Willebrand vì làm phóng thích vWF từ tế bào nội mô. Ngoài ra dDAVP còn chỉ định trong phòng ngừa xuất huyết các trường hợp giảm chức năng tiểu cầu di truyền nhẹ như nhũ răng, tiểu phẫu thuật.
- Thuốc chống tiêu sợi huyết (Antifibrinolytic agents): giảm xuất huyết sau khi nhổ răng ở bệnh nhân giảm chức năng tiểu cầu.
- Estrogens tổng hợp: chỉ định trong hội chứng tăng ure máu, von Willebrand type1. Liều estrogen 0.6 mg/kg/ngày trong 4 ngày, uống estrogel 50mg/kg/ngày hay estradiol qua da 50-100µg/24 giờ có hiệu đối với xuất huyết tiêu hóa. Erythropoietin cũng có hiệu quả trong giảm và phòng ngừa xuất huyết do tăng ure máu.
- Truyền tiểu cầu: chỉ định trong các bệnh lý giảm chức năng tiểu cầu có dấu hiệu xuất huyết trầm trọng, không kiểm soát với thuốc điều trị trước như dDAVP, estrogen, hoặc đang bị chấn thương nặng hay phòng ngừa xuất huyết trước khi phẫu thuật.
- Yếu tố VII tái tổ hợp(Recombinant factor VIIa (rFVIIa)): FVIIa tác dụng kích hoạt các yếu tố đông máu giai đoạn đầu nơi tổn thương, và VIIa gắn lên bề mặt tiểu cầu bị hoạt hóa sẽ tạo thrombin độc lập với yếu tố mô. Chỉ định rFVIIa: bệnh giảm chức năng tiểu cầu di truyền bị chảy máu, hoặc phòng ngừa xuất huyết khi can thiệp phẫu thuật hoặc nhổ răng; các bệnh chảy máu sau truyền tiểu cầu nhiều lần do xuất hiện kháng thể kháng tiểu cầu.

## 2.2. Các thể bệnh giảm chức năng tiểu cầu di truyền thường gặp

### 2.2.1. Bernard Soulier

- 2.2.1.1.** *Lịch sử:* Do Bernard và Soulier mô tả năm 1948, tiểu cầu to, di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường.
- 2.2.1.2.** *Cơ chế sinh bệnh:* Do thiếu gen tổng hợp GP Ib trên màng tế bào làm tiểu cầu không bám dính vào vWF được
- 2.2.1.3.** *Lâm sàng:* tùy mức độ đột biến gen, trường hợp đồng hợp tử thì bệnh rất nặng, xuất huyết sớm từ nhũ nhi nhỏ, thường xuất huyết da, chảy máu mũi kéo dài, nặng. Bệnh nhân dễ dàng xuất huyết nặng khi bị chấn thương hay giải phẫu.
- 2.2.1.4.** *Xét nghiệm chuyên biệt:* Phết máu thấy tiểu cầu to, các hạt đậm tăng. Tiểu cầu không ngưng tập với ristocetin, có ngưng tập với ADP, epinephrine, thrombin và collagen.
- 2.2.1.5.** *Điều trị:* Xuất huyết nặng truyền tiểu cầu, có nguy cơ xuất hiện kháng thể chống tiểu cầu. Khi xuất huyết cấp cứu dùng VIIa. Xuất huyết niêm mạc trung bình, nhẹ: dùng thuốc chống tiêu sợi huyết.

## 2.2.2. Glanzmann's Thrombasthenia

2.2.2.1. *Lịch sử:* Glanzmann mô tả năm 1918. Bệnh lý di truyền kiểu lặn trên nhiễm sắc thể thường.

2.2.2.2. *Cơ chế gây bệnh:* Thiếu phức hợp GPIIb-IIIa trên bề mặt tiểu cầu làm giảm sự kết tụ tiểu cầu và liên kết với fibrinogen.

2.2.2.3. *Lâm sàng:* Xuất huyết xuất hiện sớm, mức độ từ nhẹ đến nặng, có thể gây tử vong, ở nữ có thể làm rong kinh.

2.2.2.4. *Xét nghiệm chuyên biệt:* Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu kém với collagen, epinephrine, thrombin và với mọi nồng độ của ADP, nhưng ngưng tập tốt với ristocetin.

2.2.2.5. Bệnh Glanzmann có thể thứ phát sau truyền tiểu cầu nhiều lần làm xuất hiện kháng thể chống thụ thể IIbIIIa. Bệnh Glanzmann cũng có thể phối hợp với bệnh liệt chức năng bạch cầu hạt (Leucocyte Adhesion Deficiency) type III.

2.2.3. **Wiskott-Aldrich syndrome:** được xem như bệnh di truyền vừa giảm số lượng và giảm chất lượng tiểu cầu.

2.2.3.1. *Di truyền học:* Bệnh di truyền kiểu lặn trên nhiễm sắc thể X giới tính.

2.2.3.2. *Cơ chế sinh bệnh:* Thiếu hụt gen tổng hợp protein WAS ở vị trí Xp11.22 gây thiếu protein WAS, từ đó ảnh hưởng đến chức năng hoạt động của các tế bào lympho T, lympho B, natural killer, mẫu tiểu cầu gây giảm số lượng tiểu cầu, chức năng tiểu cầu, và suy giảm miễn dịch.

2.2.3.3. *Đặc điểm lâm sàng:* Giới nam; Đặc điểm xuất huyết có sớm từ sơ sinh, xuất huyết nặng kéo dài như xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa, chảy máu rốn, da. Đặc điểm nhiễm trùng nhiều lần, các bệnh nhiễm trùng như viêm phổi, viêm ruột, viêm màng não, viêm tai, nhiễm trùng cơ hội, nhiễm nấm. Đặc điểm rối loạn miễn dịch là chàm da xuất hiện rất sớm, thường ở cánh tay, chân, da đầu, phía trước xương trụ, khoeo chân; Các biến chứng khác như bệnh lý tự miễn; bệnh huyết học ác tính dòng lympho. Chậm lớn, suy dinh dưỡng nặng.

2.2.3.4. *Đặc điểm xét nghiệm:* Tiểu cầu giảm nặng, có kích thước nhỏ (3,8- 5.0 fl) so với bình thường là 7.1- 10.5 fl). Tiểu cầu không kết tập với ADP, epinephrine và collagen. Tủy đồ có mẫu tiểu cầu bình thường hay giảm nhẹ. Suy giảm miễn dịch: IgM thấp, IgG bình thường, IgA và IgE cao. Bạch cầu tăng do nhiễm trùng, hồng cầu giảm do mất máu.

2.2.3.5. *Điều trị:* kháng sinh chống nhiễm trùng, truyền human globulin.

2.2.4. Bệnh tiểu cầu trống rỗng (Storage Pool Disease): *Định nghĩa:* Sự thiếu ADP hay ATP trong các hạt đậm và thường thiếu hụt các hạt đậm trong tiểu cầu. *Thế bệnh nặng* của bệnh này là Hermansky-Pudlak, bệnh di truyền theo kiểu lặn.

2.2.5. Tiểu cầu xám: *Nguyên nhân:* Tiểu cầu bị thiếu các hạt  $\alpha$ , khi bị nhuộm Wright trên lam sẽ có màu xám. Bệnh di truyền theo nhiễm sắc thể thường kiểu lặn.

## 2.3. Các thuốc gây giảm chức năng tiểu cầu tạm thời

2.3.1. Aspirine: Aspirine vừa ức chế men cyclo-oxygenase (COX-1) của cả thành mạch và tiểu cầu nên ức chế tạo thromboxane  $A_2$  (thromboxane  $A_2$  có tác dụng

co mạch mạnh và ngưng tập tiểu cầu). Aspirin có tác dụng kháng viêm vì ức chế cả COX-1 và COX-2 kháng viêm. Ngoài ra Aspirin liều cao (150mg-1500mg/ngày) có tác dụng chống huyết khối.

2.3.2. Các thuốc ức chế men cyclooxygenases khác: Là các thuốc nằm trong nhóm kháng viêm không steroide, như indomethacine, ibuprofen, naproxen. Các thuốc này có tác dụng ức chế men cyclooxygenase (COX-1) nhưng chỉ tạm thời, như indomethacine có tác dụng trong 12-24 giờ. **Biến chứng:** Các thuốc Aspirin và kháng viêm non-steroide gây xuất huyết tiêu hóa.

2.3.3. Các thuốc ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub>: Thụ thể P2Y<sub>12</sub> được kích hoạt bởi ADP. Các thuốc ức chế như ticagrelor là các thuốc dùng trong phòng chống tắc mạch, huyết khối ở bệnh nhân con đường mạch vành, nhồi máu cơ tim

2.3.4. Các thuốc ức chế thụ thể IIb/IIIa: các thuốc abciximab, eptifibatide ức chế thụ thể IIb/IIIa và gây giảm chức năng tiểu cầu một cách độc lập, không tùy thuộc sự kích hoạt tiểu cầu ban đầu.

## **2.4. Các bệnh lý gây giảm chức năng tiểu cầu**

2.4.1. Bệnh gan: bệnh gan gây rối loạn cầm máu vì : gan bệnh sẽ giảm tổng hợp yếu tố đông máu. Xơ gan làm cho giảm số lượng tiểu cầu vì giảm tổng hợp thrombopoietin, và tăng áp lực tĩnh mạch cửa, gây tăng bất giữ tiểu cầu ở lách. Gan ảnh hưởng đến chức năng kết dính tiểu cầu cho nên khi sinh thiết gan , hay ghép gan nên kiểm tra đông máu và chức năng tiểu cầu (PFA-100)

2.4.2. Cầu nối tim phổi (Cardiopulmonary bypass (CPB)): CPB gây rối loạn chức năng tiểu cầu vì tiểu cầu tương tác với các thành phần bề mặt của máy. Ngoài ra có các yếu tố hỗ trợ như hạ thân nhiệt, hoạt hóa bổ thể, phóng thích cytokines, thành lập thrombin. Tiểu cầu hoạt hóa sẽ phóng thích protein trong hạt  $\alpha$  gồm P-selectin and beta-thromboglobulin, P-selectin ảnh hưởng tới sự liên kết tiểu cầu với bạch cầu đa nhân trung tính, và tiểu cầu với monocytes . Các phức hợp này có vai trò quan trọng trong hội chứng viêm sau đặt cầu nối tim phổi, đây là một biến chứng có liên quan tới tổn thương phổi cấp.

2.4.3. Tăng Ure máu :Biểu hiện lâm sàng thường gặp của tăng ure máu là bầm da, chảy máu mũi, xuất huyết tiêu hóa. Cơ chế là do ure trong huyết tương có chất guanidinosuccinic acid là tiền chất của nitric oxide (NO), tăng ure máu sẽ tăng tổng hợp nitric oxide (NO); khi NO cao sẽ ức chế tiểu cầu kết dính vào tế bào nội mô. Ứng dụng lâm sàng là dùng chất ức chế NO thì sẽ làm bình thường hóa nguy cơ chảy máu tăng ure máu.

## **3. BỆNH GIẢM SỐ LƯỢNG TIỂU CẦU**

3.1. Định nghĩa: Khi tiểu cầu dưới  $150 \times 10^9/L$ , lâm sàng nghi giảm tiểu cầu khi trẻ có vết bầm hay chảy máu kéo dài.

3.2. Nguyên nhân giảm số lượng tiểu cầu

3.2.1. Sự giảm sản xuất tiểu cầu ở tủy

3.2.1.1. Bệnh di truyền: Fanconi, Bernard Soulier syndrome, May-Hegglin anomaly, hội chứng Wiskott-Aldrich, bệnh Giảm tiểu cầu không có mẫu tiểu cầu bẩm sinh ( Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia CAMT),

bệnh Giảm tiểu cầu và không có xương quay (Thrombocytopenia with absent radii TAR syndrome)

**3.2.1.2.** Bệnh mắc phải: Suy tủy, loạn sinh tủy, thuốc, nhiễm virus, bạch cầu cấp, di căn tủy, bệnh lý tích tụ, infectious granulomatosis, suy dinh dưỡng nặng.

**3.2.2. Sự tăng tiêu thụ tiểu cầu**

**3.2.2.1.** Kháng thể chống tiểu cầu: Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, Bệnh Lupus đỏ hệ thống, giảm tiểu cầu do thuốc, nhiễm HIV, sốt rét, giảm tiểu cầu sau truyền máu, xuất huyết giảm tiểu cầu sơ sinh do kháng thể từ mẹ.

**3.2.2.2.** Không do kháng thể

- Tăng tiêu thụ tiểu cầu: Thrombotic thrombopenic purpura (TTP); Hemolytic-uremic syndrome (HUS), Ống thông tĩnh mạch, Đặt bộ phận giả, Cardiopulmonary bypass (CPB), bệnh tim bẩm sinh, Đông máu nội mạch rải rác (DIC), Hội chứng Kasabach Merritt.
- Tăng bất giữ tiểu cầu (rối loạn phân phối): Cường lách, hạ thân nhiệt.
- Linh tinh: Hội chứng ngạt sau sanh, Bất đồng Rhesus ở trẻ sơ sinh, Giảm tiểu cầu sau thay máu, sau ròi đèn, Đa hồng cầu, bệnh rối loạn chuyển hóa. Truyền khối lượng lớn máu dự trữ.

**3.3. Đặc điểm chẩn đoán bệnh giảm số lượng tiểu cầu:** bình thường tiểu cầu máu  $150-400 \times 10^9/L$ , nguy cơ xuất huyết lâm sàng khi số lượng tiểu cầu giảm  $<100 \times 10^9/L$ , xuất huyết sau phẫu thuật khi tiểu cầu  $<50 \times 10^9/L$ , xuất huyết tự nhiên khi tiểu cầu  $<20 \times 10^9/L$ . Ngoài ra nguy cơ xuất huyết tùy vào nguyên nhân gây giảm tiểu cầu, giảm sản xuất tiểu cầu thì nguy cơ xuất huyết nặng hơn là tăng phá hủy tiểu cầu.

**3.3.1.** Bệnh sử: lưu ý các dấu hiệu xuất hiện của xuất huyết (xem bài hội chứng xuất huyết), dấu hiệu toàn thể kèm theo như sốt, sụt cân, đau nhức xương, thiếu máu (phân biệt bệnh ác tính hay tự miễn). Có dấu hiệu tiêu chảy, đau bụng, sốt (HUS..).

**3.3.2. Tiền sử**

**3.3.2.1.** Tiền sử cá nhân: Có tiền sử chủng ngừa (MMR,...) tiền sử nhiễm siêu vi, hay dùng thuốc trong vòng hai tháng trở lại (phân biệt tác nhân gây giảm tiểu cầu). Tiền sử bệnh lý nội khoa.

**3.3.2.2.** Tiền sử gia đình: có người hay bị xuất huyết.

**3.3.3. Triệu chứng lâm sàng:**

**3.3.3.1.** Triệu chứng xuất huyết: xác định độ nặng xuất huyết qua các vị trí như:

- Xuất huyết da còn gọi là xuất huyết khô (dry purpura): có nhiều dạng xuất huyết là dạng điểm, đốm, hay dạng mảng; xuất hiện tự nhiên ở nhiều khu vực trên cơ thể, có đặc điểm nông và không gồ lên.
- Xuất huyết niêm còn gọi là xuất huyết ướt (wet purpura): thường xuất hiện ở các vị trí như: niêm mạc mũi, nướu răng, niêm mạc miệng. Lưu ý các xuất huyết niêm mạc ít xuất hiện nhưng ở các vị trí khó xác định như xuất huyết đường tiêu hóa, tiết niệu sinh dục (âm đạo ở trẻ nữ dậy

- thì). Xuất huyết niêm mạc được xem là yếu tố nguy cơ của xuất huyết nặng.
- Xuất huyết não ( intracranial hemorrhage): rất hiếm (1%), thường xảy ra ở bệnh nhân giảm tiểu cầu bị chấn thương đầu. Bệnh nhân xuất huyết não có nguy cơ tử vong cao.
- 3.3.3.2. Triệu chứng từng cơ quan: khám tất cả các cơ quan xem có bất thường gan lách hạch, khớp ,da.. mục đích để phân biệt giảm tiểu cầu đơn thuần hay trong bệnh lý tự miễn, bệnh lý huyết học ác tính.
- 3.3.3.3. Triệu chứng phát triển toàn diện: đánh giá bệnh nhân có bị chậm phát triển về thể chất, vận động, tâm thần, dinh dưỡng, và có dị tật bẩm sinh như đầu nhỏ, ngón tay dị dạng, đốm sắc tố da , loạn sản móng..để phân biệt bệnh giảm tiểu cầu tự miễn với bệnh lý giảm tiểu cầu di truyền.
- 3.3.4. Xét nghiệm sàng lọc ban đầu
- 3.3.4.1. Công thức máu toàn bộ (complete blood count: CBC): khảo sát về số lượng và kích thước tế bào tiểu cầu, bạch cầu và hồng cầu, để xác định giảm tiểu cầu đơn độc hay nằm trong bệnh giảm ba dòng ngoại biên. Lưu ý trị số khối lượng trung bình của tiểu cầu ( mean platele volume :MPV) bình thường là 7-10 $\mu$ l. Khi chỉ giảm số lượng tiểu cầu kèm MPV tăng nhẹ gợi ý giảm tiểu cầu do tăng phá hủy; MPV tăng hơn bình thường gợi ý bệnh Bernard Soulier, MPV nhỏ (3 - 5 fL) gợi ý bệnh Wiskott Aldrich hay giảm tiểu cầu liên quan giới tính.
- 3.3.4.2. Phết máu ngoại biên ( Blood smear) : khảo sát kích thước, hình dạng tế bào máu thông thường và giúp phát hiện tế bào lạ. Qua phết máu nếu tiểu cầu to, phối hợp cùng MPV sẽ gợi ý chẩn đoán bệnh Bernard Soulier, Wiskott-Aldrich...Xuất hiện tế bào non gợi ý giảm tiểu cầu với nguyên nhân ác tính. Nếu có hồng cầu hình cầu gợi ý giảm tiểu cầu trong bệnh huyết tán tự miễn; Nếu có mảnh vỡ hồng cầu gợi ý DIC, hay HUS, TTP,..
- Tủy đồ: nếu công thức máu và phết máu cho thấy chỉ giảm đơn thuần dòng tiểu cầu , thì chưa cần thiết chỉ định tủy đồ khi vào viện. Giá trị tủy đồ giúp phân biệt giảm tiểu cầu do nguyên nhân ngoại biên ( mẫu tiểu cầu tăng cùng với các dòng hồng cầu non và bạch cầu ở tủy trong giới hạn bình thường), giảm tiểu cầu do nguyên nhân tủy giảm sản xuất ( mẫu tiểu cầu giảm kèm theo hay không kèm theo các thay đổi của dòng hồng cầu, bạch cầu, số lượng tế bào tủy, tế bào lạ...)Chỉ định tủy đồ trong trường hợp giảm tiểu cầu và có một trong các bất thường sau:
    - Triệu chứng lâm sàng của bệnh hệ thống ( sốt, sụt cân, đau nhức xương);
    - Triệu chứng bệnh ác tính: thiếu máu nặng, sụt cân kèm theo giảm hồng cầu hay bạch cầu mà không giải thích được nguyên nhân.
    - Xuất hiện tế bào non ở máu ngoại biên;
- 3.3.4.3. Định lượng tiểu cầu lưới ( quantification of reticulated platelets RP) : là xét nghiệm khảo sát sự xuất hiện của tế bào tiểu cầu còn lưới, là tiểu cầu



mới được phóng từ tủy vào máu ngoại biên. Xét nghiệm này chưa phổ biến nhưng nhiều hứa hẹn trong tương lai vì có giá trị giúp phân biệt nguyên nhân giảm tiểu cầu ở tủy hay ở ngoại biên.

### 3.4. Các bệnh giảm số lượng tiểu cầu thường gặp

#### 3.4.1. Rối loạn sản xuất tiểu cầu

3.4.1.1. Nhiễm trùng: Cơ chế do tủy bị ức chế hoặc do rối loạn phản ứng điều hòa miễn dịch. Các tác nhân thường gặp là Epstein –Barr virus, cytomegalovirus, parvovirus, varicella, rickettsia. Nhiễm trùng làm tiểu cầu giảm trong vài tuần.

3.4.1.2. Tim bẩm sinh tím: chưa rõ, có thể do giảm mẫu tiểu cầu.

3.4.1.3. Thiếu chất dinh dưỡng:

- Thiếu vitamin B12 và folate: giảm sản xuất tủy xương, gây giảm 3 dòng.
- Thiếu sắt vừa gây tăng tiểu cầu và giảm tiểu cầu do rối loạn tạo thrombopoietin giai đoạn cuối.

#### 3.4.2. Tăng phá hủy tiểu cầu

3.4.2.1. Giảm tiểu cầu sơ sinh do kháng thể từ mẹ ( Neonatal alloimmune thrombocytopenia). Có hai thể lâm sàng là:

- Neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT): Lý do là tiểu cầu con mang kháng nguyên di truyền giống cha mà mẹ không có kháng nguyên này, mẹ có IgG chống kháng thể tiểu cầu con, IgG này qua nhau, làm tiểu cầu thai giảm, thrombopoietin thì bình thường. Đặc điểm xuất hiện xuất huyết ở trẻ sinh lần đầu, xuất huyết sớm ngay trong bào thai hay các ngày đầu sau sanh, có thể xuất huyết nặng dạng xuất huyết não. Điều trị: truyền tiểu cầu khi có xuất huyết giữ cho tiểu cầu  $>50 \times 10^9/L$ , truyền gamma globulin (IVIG) hay methylprednisolone.
- Neonatal autoimmune thrombocytopenia: Lý do mẹ bị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, hoặc mẹ bị lupus hệ thống, kháng thể mẹ chống tiểu cầu mẹ và con. Đặc điểm lâm sàng trẻ sinh ra có tiểu cầu giảm mức độ trung bình nặng, tiểu cầu thường  $20-50 \times 10^9/L$ . Điều trị : dùng truyền IVIG hay methylprednisolone nếu có xuất huyết nặng.

3.4.2.2. Bệnh tự miễn: giảm tiểu cầu trên cơ địa bệnh miễn dịch như: antiphospholipid antibody syndrome, lupus hệ thống, và autoimmune lymphoproliferative syndrome.

3.4.2.3. Thuốc: do thuốc bám lên protein trên màng tiểu cầu tạo thành kháng nguyên làm cho kháng thể tấn công; hoặc do thuốc ức chế lên tủy gây giảm mẫu tiểu cầu. Các thuốc như: valproic acid, quinine, quinidine, trimethoprim- sulfamethoxazole, vancomycin.

Bảng 1. tiêu chuẩn đánh giá giảm tiểu cầu do thuốc và chứng có tương quan thuốc tác dụng lên tiểu cầu ( Mượn Uptodate 2013, James)

Tiêu chuẩn
1. Thuốc(a) dùng trước khi bị giảm tiểu cầu VÀ (b) tiểu cầu hồi phục và ổn định sau khi

ngưng thuốc
2.Thuốc(a) duy nhất chỉ dùng ngay trước khi giảm tiểu cầu HAY (b)các thuốc khác tiếp tục dùng hay dùng trở lại sau khi ngưng thuốc làm giảm tiểu cầu và tiểu cầu vẫn duy trì ổn định.
3. Nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu đã bị loại trừ
4.Khi sử dụng lại thuốc thì bị giảm tiểu cầu lại
Mức độ chứng cứ
Xác định:Mức độ I) khi có đủ 1,2,3, và 4
Có thể xảy ra (Mức độ II): có tiêu chuẩn 1,2, và 3
Có thể:1 tiêu chuẩn
Không: không có tiêu chuẩn kể trên

Bảng2: Giảm tiểu cầu có liên quan đến thuốc và cơ chế  
( Mượn Uptodate,2013)

Thuốc	Cơ chế
Abciximab	DITP
Acetaminophen	DITP với kháng thể phản ứng lên chuyển hóa của thuốc
Alemtuzumab	ITP-like syndrome
Amidarone	DITP
Betalactam antibiotics( PNC, cephalosporins)	DITP
Carbamazepine	DITP
Ethambutol	DITP
Gold compounds	ức chế tủy
Haloperidol	DITP
Heparin	Kháng thể lệ thuộc thuốc và hoạt hóa tiểu cầu và gây tổn thương nội mạc
Ibuprofen	DITP, hoặc kháng thể phản ứng lên chất chuyển hóa của thuốc
Measles-mumps-rubella (MMR) vaccine	ITP-like syndrome
Naproxen	DITP với kháng thể phản ứng lên chất chuyển hóa thuốc
Phenytoin	DITP
Piperacillin	DITP
Quinidine	DITP
Quinine	DITP hay tắc vi mao mạch nhỏ
Ranitidine	DITP
Rifampin	DITP
Sulfonamide	DITP
Trimethoprim-sulfamethoxazole	DITP
Valproic acid	ức chế tủy
Vancomycin	DITP

Chú thích: DITP: drug-induced immune thrombocytopenia

ITP: immune thrombocytopenia

#### **4. BỆNH XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH( Immune thrombocytopenia ITP)**

##### **4.1. Tổng quát:**

**4.1.1.** 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.

**4.1.2.** Danh xưng bệnh: Bệnh do Werlhof mô tả đầu tiên năm 1735, nên bệnh này còn có tên Werlhof. Y văn thế giới trước đây tên gọi là Xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP); hiện nay thống nhất tên gọi là Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ( Immune thrombocytopenia (ITP)) do đã xác định vai trò kháng thể miễn dịch trong bệnh này.

##### **4.1.3. Phân loại ITP**

**4.1.3.1.** 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.

**4.1.3.2.** 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.

##### **4.1.4. Dịch tễ bệnh ITP tiên phát ở trẻ em:**

**4.1.4.1.** Đây là bệnh lý xuất huyết thường gặp nhất ở trẻ em.

**4.1.4.2.** Tuổi mắc bệnh có thể gặp ở bất cứ tuổi nào, nhưng đỉnh cao nhất là 2-5 tuổi, kể là tuổi thiếu niên.

**4.1.4.3.** 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. Theo thống kê của công trình nghiên cứu bệnh ITP quốc tế, khảo sát từ 1998 đến 2000, tuổi mắc bệnh gặp từ 3 tháng đến 16 tuổi, 50% từ 1 đến 4 tuổi và 80% dưới 8 tuổi; trẻ từ 3 tháng đến 12 tháng thì nam ưu thế, thanh thiếu niên và trưởng thành thì nữ ưu thế.

**4.1.4.4.** 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.

**4.2. Sinh lý bệnh:** Sự giảm tiểu cầu trong bệnh ITP do sự tăng phá hủy tiểu cầu ngoại biên và ức chế sản xuất tiểu cầu ở tủy.

**4.2.1.** 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, hậu quả tiểu cầu bị giảm đời sống.

- 4.2.2. 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 gây giảm sản xuất tiểu cầu.
- 4.2.3. 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.
- 4.3. Chẩn đoán
- 4.3.1. 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 hoặc nội tạng (xem phần lâm sàng xuất huyết giảm tiểu cầu); tổng trạng bệnh nhân thường ổn định, khỏe mạnh.
- 4.3.2. Tiền sử: Lưu ý một tiền sử sau đây:
- 4.3.2.1. Nhiễm siêu vi (2 tuần đến 2 tháng trước); 60% ITP có tiền sử nhiễm siêu vi
- 4.3.2.2. 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).
- 4.3.2.3. 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.
- 4.3.2.4. Chủng ngừa (chủng ngừa Sởi, quai bị, rubella:Measle, Mumps,RubellaMMR), ngoài ra có thể chủng các virus sống giảm độc lực.
- 4.3.2.5. 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.
- 4.3.3. Khám lâm sàng:
- 4.3.3.1. Các dấu hiệu xuất huyết thường gặp là: xuất huyết da 60%, xuất huyết niêm mạc (miệng, mũi, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục) 40%, và xuất huyết nặng 3%,
- 4.3.3.2. Phân độ nặng xuất huyết của bệnh ITP
- 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  $< 20 \times 10^9/L$ .
- 4.3.3.3. 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
- 4.3.4. Xét nghiệm:
- 4.3.4.1. Xét nghiệm ban đầu

- 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.

#### 4.3.4.2. 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.
- Bảng3. Xét nghiệm sàng lọc ban đầu cho bệnh Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em

Xét nghiệm	Kết quả trong bệnh ITP	Nhận xét
Công thức máu đầy đủ	Tiểu cầu $<100 \times 10^9/L$	Khi Hc ↓ và bạch cầu ↓, cần kiểm tra chẩn đoán
Công thức bạch cầu	Bình thường	Suy tủy hay xâm lấn tủy, nhiễm siêu vi hoạt động
Hồng cầu lưới	Bình thường	↑: huyết tán; ↓↓ suy tủy
MCV, MCH	Bình thường hay thay đổi nhẹ	Macrocytosis : suy tủy mắc phải hay di truyền
Phết máu	Tiểu cầu giảm , có kích thước bình thường	Có tiểu cầu kết cụm: giảm tiểu cầu giả

		Tiểu cầu to: theo dõi bệnh lý di truyền Tiểu cầu nhỏ: Wiskott-Aldrich Mảnh vỡ: thiếu máu huyết tán
Coombs tests	Âm	Coombs dương: AIHA
Định lượng globulins miễn dịch	Bình thường	IgG ↓, IgA ↓ và IgM ↓ Suy giảm miễn dịch tiên phát thể Common variable immunodeficiency (CVID)

#### 4.3.5. Chẩn đoán

##### 4.3.5.1. 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.

#### 4.3.6. Chẩn đoán phân biệt

4.3.6.1. Bạch cầu cấp: lâm sàng sốt, đau nhức xương, khớp, sụt cân, thiếu máu, gan lách hạch to. Công thức máu có thay đổi bạch cầu, thiếu máu. Phết máu thường có tế bào non.

4.3.6.2. Suy tủy: lâm sàng có dấu hiệu xuất huyết, thiếu máu nặng và công thức máu giảm cả 3 dòng. Chẩn đoán bằng tủy đồ.

4.3.6.3. Nhiễm trùng đang hoạt động: Các bệnh nhiễm siêu vi trùng như tăng đơn nhân nhiễm khuẩn (Epstein-Barr virus, EBV), cytomegalovirus (CMV), viêm gan C, và HIV-1, có thể gây giảm tiểu cầu. Triệu chứng lâm sàng có nhiễm trùng toàn thân kèm xét nghiệm PCR định lượng siêu vi. Xét nghiệm H .pylori nên xem xét ở bệnh nhân ITP mạn trong cộng đồng có nguy cơ cao với nhiễm H.pylori.

4.3.6.4. Bệnh thiếu máu huyết tán tự miễn [ An autoimmune hemolytic anemia (AIHA)]: AIHA phối hợp thêm giảm tiểu cầu được gọi là hội chứng Evans. Thiếu máu huyết tán nên nghi tới khi có xuất hiện hồng cầu hình cầu, hồng cầu đa sắc và tăng hồng cầu lưới, xác định huyết tán miễn dịch khi Coombs test trực tiếp dương tính. Khi xác định được AIHA cần làm thêm xét nghiệm chẩn đoán hội chứng tăng sinh lympho bào tự miễn (autoimmune lymphoproliferative syndrome ALPS).

4.3.6.5. Bệnh tự miễn: các bệnh tự miễn như Lupus đỏ hệ thống, hay ALPS thường có thể xuất hiện ban đầu với bệnh cảnh giảm tiểu cầu, sau thời gian diễn tiến mới xuất hiện đủ các dấu hiệu. Bệnh Lupus đỏ có các triệu chứng

khởi phát như: sốt, mệt mỏi kéo dài vài tháng có thể có hoặc không có hồng ban má, hay sưng khớp. Xét nghiệm kháng thể kháng nhân [antinuclear antibodies (ANA)], và anti-DSDNA tăng nhưng không ngay từ đầu. ALPS thường có hạch to và hoặc kèm lách to, hoặc khởi đầu với hội chứng Evans. Xét nghiệm chẩn đoán ALPS là lympho T bị mất alpha/beta (DNT cells) hay đột biến CD95 FAS.

- 4.3.6.6. Hội chứng suy giảm miễn dịch tiên phát: vì 20-25% bệnh nhân người lớn bị suy giảm miễn dịch tiên phát thể common variable immunodeficiency (CVID) phối hợp với bệnh lý huyết học miễn dịch như ITP hay Evans nên trong hội nghị thế giới về ITP đã khuyến cáo nên đo nồng độ globulin miễn dịch cho tất cả các trẻ em bị ITP. Bé trai có lách sữa, xuất huyết, giảm tiểu cầu, tiền sử gia đình và không đáp ứng với điều trị ITP lưu ý chẩn đoán hội chứng Wiskott Aldrich. Bệnh nhân bị hạ Calci máu và bất thường cung động mạch chủ bên phải nên lưu ý hội chứng DiGeorge
- 4.3.6.7. Hội chứng tăng Ure máu (HUS): HUS là một tình trạng tắc vi mao mạch, huyết tán, giảm tiểu cầu và tổn thương thận cấp có thể tiến tới vô niệu. Bệnh nhân có bệnh sử bị về tiêu hóa (tiêu chảy, đau bụng, nôn ói) trước 1 tuần. Xét nghiệm có thiếu máu huyết tán (mảnh vỡ hồng cầu), giảm tiểu cầu, tăng ure máu, creatinine cao, Coombs test âm tính.
- 4.3.6.8. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): TTPs là tình trạng tắc vi mạch làm cho tiểu cầu hoạt hóa và bị tiêu thụ giống như cơ chế của HUS. Bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu huyết tán, rối loạn thần kinh (lơ mơ, buồn ngủ, nhức đầu) có thể tiểu máu và suy thận. Xét nghiệm có mảnh vỡ hồng cầu, giảm tiểu cầu, nước tiểu có hồng cầu. Nguyên nhân di truyền là đột biến gen ADAMS13, hoặc bệnh mắc phải do kháng thể chống lại ADAMS13.
- 4.3.6.9. Đông máu nội mạch rải rác [(Disseminated intravascular coagulation (DIC)] . Chẩn đoán DIC dựa trên bệnh sử (nhiễm trùng, chấn thương, bệnh ác tính), triệu chứng lâm sàng (xuất huyết nặng, tổng trạng kém), xét nghiệm có giảm tiểu cầu ( $<100 \times 10^9/L$ ) thiếu máu huyết tán nội mạch (mảnh vỡ hồng cầu), rối loạn đông máu (PT và aPTT dài, giảm fibrinogen và D-dimer dương).
- 4.4. Diễn tiến bệnh: ITP tiên phát được chia làm 3 giai đoạn
  - 4.4.1.1. ITP mới chẩn đoán: (newly diagnosed ITP): bệnh nhân hồi phục trong 3 tháng đầu sau khi được chẩn đoán với tiêu chuẩn tiểu cầu  $>150 \times 10^9/L$ . Tỷ lệ ITP mới ở trẻ em đạt 50-70%, khi dùng thuốc thì kiểm soát sớm hơn diễn tiến bệnh như chặn được các biến chứng xuất huyết nặng của bệnh hoặc ngừa được nguy cơ xuất huyết, nhưng không ảnh hưởng tới tiên lượng lâu dài của bệnh.
  - 4.4.1.2. ITP kéo dài : từ 3 tháng đến 12 tháng kể từ thời điểm đầu tiên chẩn đoán.
  - 4.4.1.3. ITP mạn tính: ITP kéo dài trên 12 tháng.
- 4.5. Điều trị:
  - 4.5.1. Điều trị ban đầu

4.5.1.1. 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, ibuprofen, kháng viêm non-steroid, không tiêm bắp.

4.5.1.2. 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)
- 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 ( $24\text{mg}/\text{m}^2$  da ) uống trong 4 ngày, cách 14 ngày lập lại, trong 3 lần.
    - Tác dụng phụ: thay đổi hành vi, rối loạn giấc ngủ, tăng thèm ăn, tăng cân, chậm lớn, viêm dạ dày, tăng giữ nước, tăng đường máu, cao huyết áp,
  - Intravenous immunoglobulin (IVIG):
    - Cơ chế: cạnh tranh ức chế kháng thể trong gắn kết tiểu cầu; ngừa 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 ứt (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.
  - 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<sup>+</sup>.
- Truyền tiểu cầu: khi có xuất huyết trầm trọng
- Xuất huyết cấp cứu:
  - Xuất huyết nặng có tỉ lệ hiếm (0,5-0,8%), tuy nhiên có thể xảy ra ở bất cứ giai đoạn mới chẩn đoán, hoặc giai đoạn mạn tính, kháng trị với các thuốc.
  - . Bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết trầm trọng niêm mạc hay nội tạng, diễn tiến nguy kịch. Cần chẩn đoán xuất huyết não khi nhức đầu đột ngột, nôn ói, dấu thần kinh bất thường. Nên làm xét nghiệm hình ảnh tầm soát ngay.
  - Điều trị phối hợp : truyền tiểu cầu, và IVIG 1000mg/kg/TTMx hai ngày, và Methylprednisolone 30mg/kg/ngày/TTM trong 3 ngày.
  - Y văn thế giới cũng giới thiệu truyền yếu tố VII tái tổ hợp trong tình huống này.
- 4.5.1.3. 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  $>150 \times 10^9/\text{L}$ .
  - Ngừng theo dõi sau khi tiểu cầu ổn định  $> 150 \times 10^9/\text{L}$  sau 3 tháng.
- 4.5.2. Điều trị ITP mạn
  - 4.5.2.1. Định nghĩa: tiểu cầu giảm  $<150 \times 10^9/\text{L}$  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 %.
  - 4.5.2.2. 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  $20-75 \times 10^9/\text{L}$  nên đa số không cần điều trị; rất hiếm khi có tiểu cầu  $<10 \times 10^9/\text{L}$ .
    - Điều trị ITP mạn để giảm nguy cơ chảy máu , thuốc chỉ có giá trị can thiệp tạm thời.
  - 4.5.2.3. Thuốc dùng điều trị ITP mạn
    - Chỉ định khi có xuất huyết đáng kể, hay chuẩn bị nhỏ 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.
- 4.5.2.4. 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.
- 4.5.2.5. 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<sup>2</sup> 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.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trong hạt đậm của tiểu cầu có chất sau:
  - A. Yếu tố vW
  - B. Fibrinogen
  - C. Yếu tố đông máu V
  - D. **Calci** Đ
  - E. Yếu tố IV tiểu cầu
2. Thrombin tác dụng lên tiểu cầu ở vị trí
  - A. **Thụ thể PAR-1** Đ
  - B. Thụ thể GPIaIIa
  - C. Thụ thể Ib/V
  - D. Thụ thể P2Y1
  - E. Thụ thể P2Y12
3. Bệnh Wiskott-Aldrich có đặc điểm sau
  - A. Giới nữ
  - B. Xuất huyết khớp
  - C. Nhiễm trùng rón
  - D. Tuổi thiếu niên

- E. **Tiểu cầu có kích thước nhỏ** Đ
4. Xét nghiệm khảo sát chức năng tiểu cầu hiện nay thường dùng là  
 A. PT  
 B. aPTT  
 C. TS  
 D. TC  
 E. **PFA-100** Đ
5. Bệnh giảm tiểu cầu thường gặp nhất ở trẻ em  
 A. Wiskott-Aldrich  
 B. Von- Willebrand  
 C. Henoch –Schonlein  
 D. **ITP** Đ  
 E. Bernard –Soulier
6. Đặc điểm xuất huyết bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em  
 A. **Tự phát** Đ  
 B. Sau chấn thương  
 C. Sau bệnh lý gan  
 D. Sau bệnh lý thận  
 E. Sau thủ thuật xâm lấn
7. Xét nghiệm ban đầu chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em  
 A. Tủy đồ  
 B. Kháng thể kháng tiểu cầu  
 C. **Công thức máu đầy đủ**  
 D. ANA  
 E. Huyết thanh chẩn đoán HIV
8. Chỉ định tủy đồ trong chẩn đoán bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch  
 A. Ngay khi nhập viện  
 B. Ngay sau 1- 2 tuần điều trị không có tăng tiểu cầu  
 C. **Sau 3 -6 tháng điều trị không có đáp ứng** Đ  
 D. Sau 12 tháng điều trị không có đáp ứng  
 E. Không chỉ định làm tủy đồ ở trẻ em
9. Chỉ định điều trị thuốc đối với xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch hiện nay  
 A. Xuất huyết da và tiểu cầu  $< 100 \times 10^9/L$   
 B. Xuất huyết da và tiểu cầu  $< 50 \times 10^9/L$   
 C. Xuất huyết da và tiểu cầu  $< 30 \times 10^9/L$   
 D. Xuất huyết niêm và tiểu cầu  $< 20 \times 10^9/L$   
 E. **Xuất huyết da và tiểu cầu  $< 10 \times 10^9/L$**  Đ
10. Chỉ định cắt lách trong bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch  
 A. Xuất huyết giảm tiểu cầu  $> 6$  tháng  
 B. Xuất huyết giảm tiểu cầu  $> 12$  tháng  
 C. Xuất huyết não  
 D. Xuất huyết nội tạng  
 E. **Tất cả không phù hợp** Đ

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bussel JD (2013). Immuno Thrombocytopenia in children: clinical manifestation and diagnosis. Uptodate.
2. Coutre S(2013).Congenital and acquired disorders of platelet function. Uptodate.
3. Ferrara M,Bertocco F, Ferrara D, Capozzi L( 2012). Chronic immune thrombocytopenia in childhood: Pathogenetic, mechanisms and mangement. Hematology. Nov 17(6): 336-6.
4. Hastings CA.(2012).Thrombocytopenia. In: Hand book of Pediatric Hematology and Oncology Children's Hospital & Research Center Oakland. 2<sup>nd</sup> edition.12.104- 121. Willey- Blackwell
5. Kuhne T(2013). Update on the intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) on the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP( PARC ITP).Pediatric Blood Cancer. 2013, 60
6. Lambert MP and Poncz M (2009). Inheritd Platelet Disorders. In: Nathan and Oski. Hematology of infancy and childhood.7<sup>th</sup> edition. 29: 1463- 1486. Saunders Elsevier. Philadelphia.
7. Lanzkowsky P (2011).Disorders of Platelets. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5<sup>th</sup> edition.12:332-375..Elsevier
8. Neunert CE et al (2013). Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenic : data from the International Cooperative ITP Study Group (ICIS).Blood. 121(22):4457-62.
9. Newman PJ and Newman DK (2009).Platelets and the vessel wall.In:Nathan and Oski's. Hematology of infancy and childhood 7<sup>th</sup> edition. 25:1379-1398. Saunders Elsevier.
10. Nguyễn Công Khanh (2004).Bệnh tiểu cầu. In: Nguyễn Công Khanh.Huyết học lâm sàng. Chương 6.233-257. Nhà Xuất bản Y Học
11. Panoop (2012). Immune Thrombocytopenic Purpura: Historical Perspective, Currenstatus, Recent Agvances and Fututre Direction. Indian Pediatrics.V49.Oct 2012.811-818.
12. Steuber CP (2013)Treatment and prognosis of immune thrombocytopenic purpura in children. Uptodate
13. Tạ Thị Ánh Hoa (1998).Bệnh tiểu cầu. In: Bài Giảng Nhi Khoa, tập 2. 806-822. Nhà xuất bản Đà Nẵng.
14. Trần Văn Bé (1998). Bệnh tiểu cầu.In:Lâm sàng huyết học. 238-243.
15. Yee DL (2013) Causes of thrombocytopenia in children.Uptodate.
16. Jame.N.G (2013) .Drug-induced thrombocytopenia.Uptodate.
17. Journeycake JM (2012). Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinat thrombopoietin, and other new therapeutics. Blood. 2012. 444-449.