

BỆNH GIẢM TIỂU CẦU

❖ 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 Mẫu 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 có kích thước nhỏ và không nhân tuần hoàn. Kích thước tiểu cầu trạng thái nghỉ có đường kính 1,5µm; dày 1µm; thể tích tiểu cầu (mean platelet volume) 6-10fL. Số lượng tiểu cầu trung bình trong máu là 150 - 400 x10⁹/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:

Các protein trên khung tiểu cầu sắp xếp theo các cấu trúc đặc biệt để giúp cho màng tiểu cầu thay đổi hình dạng khi hoạt động, khi đó 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 α :

Hạt chứa các chất có thể đã được tổng hợp trong mẫu tiểu cầu ở tủy xương như yếu tố von Willebrand (vWF); yếu tố 4 tiểu cầu; β -thromboglobulin; platelet-derived growth factor, PDGF; và một số chất được nhập vào từ huyết tương như IgG, V, fibrinogen, albumin, fibronectin.

1.2.3.2 Hạt đậm:

Hạt đậm chứa ADP, ATP, polyphosphate vô cơ, ion Ca^{++} .

1.2.3.3 Hạt lysosomes:

Hạt chứa acid hydrolases, cathepsins D và E và vài enzymes tiêu hạt.

1.2.4 Các chất đồng vận tiểu cầu:

Là các chất có tác dụng hoạt hóa tiểu cầu. Các chất này khi gắn lên thụ thể chuyên biệt của tiểu cầu, làm cho tiểu cầu tăng cường chức năng cầm máu.

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, khi thrombin gắn vào PAR-1 sẽ hoạt hóa tiểu cầu làm thủy phân phosphoinositide, thành lập thromboxan A₂, 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. Thiếu GPIaIIa hay GPVI sẽ bị xuất huyết.

1.2.4.3 Thụ thể với Adenosine diphosphate (ADP):

gồm platelet G alpha-subclass q-coupled (P2Y₁) và thụ thể platelets G alpha-subclass i-coupled (P2Y₁₂): 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 P2Y₁ gây ra sự thủy phân phosphoinositide, thành lập thromboxane A₂, và phosphoryl hóa protein, và tăng Ca^{++} . ADP gắn vào thụ thể P2Y₁₂ 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 P2Y₁ và P2Y₁₂ 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 (α -adrenergic: G α -subclass i-, or G α -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 A₂ receptor or prostanoid TP receptor*):

Thromboxan A₂ được sản xuất từ arachidonate bởi tác dụng của men cyclooxygenase; sau khi thành lập thromboxan A₂ khuếch tán qua màng tế bào và kích hoạt các tiểu cầu

khác qua thụ thể G alpha –subclass q-coupled. Thromboxan A 2 tác dụng hoạt hóa tiểu cầu tại chỗ vì lệ thuộc vào thời gian nửa đời sống của thromboxan A2 , điều này giúp cho giới hạn sự lan tràn của hoạt động kích hoạt tiểu cầu.

1.3. Chức năng tiểu cầu

(xem bài tiếp cận hội chứng xuất huyết và huyết khối, phần sinh lý cầm máu)

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

- Công thức máu có số lượng tiểu cầu bình thường.
- Phết máu khảo sát hình dạng, kích thước và kiểm tra sự kết cụm của tiểu cầu.
- Thời gian máu chảy kéo dài.
- Thời gian co cục máu kéo dài.
- PFA-100 được dùng để thay thế thời gian máu chảy (xem thêm phần xét nghiệm trong bài Hội chứng xuất huyết).
- Xét nghiệm đông máu aPTT và PT bình thường.
- Đặc điểm chung của thời gian chảy máu và PFA-100 thường có giá trị trong chẩn đoán các bệnh vWD hay giảm chức năng tiểu cầu nặng. Tuy nhiên các xét nghiệm này không ổn định đối với thể nhẹ, cho nên khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng, và hoặc tiền sử gia đình có bệnh xuất huyết, không xác định qua xét nghiệm sàng lọc đông cầm máu thì nên thực hiện xét nghiệm chuyên biệt khảo sát yếu tố vW (vWF) và chức năng tiểu cầu (Platelet aggregation assay). Hiện nay, xét nghiệm chuyên biệt khảo sát chức năng tiểu cầu thì chính xác, nhưng tiêu chuẩn thực hiện không thuận lợi cho trẻ em nên khó thực hiện.
- Chẩn đoán giảm chức năng tiểu cầu mắc phải dựa vào hỏi bệnh nhân về thuốc aspirin, kháng viêm không corticosteroids trong 2 tuần trước thử máu, kế tiếp đề nghị bệnh nhân ngưng hẳn các thuốc trong 2 tuần, và kiểm tra lại xét nghiệm máu chảy.

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.
- 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 số lượng bệnh hiếm và điều kiện xét nghiệm chuyên sâu còn giới hạn.

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 nhỏ răng, tiểu phẫu thuật.

- Thuốc chống tiêu sợi huyết (Antifibrinolytic agents): giảm xuất huyết sau khi nhỏ 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 dDVAP, 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 có xuất huyết, hoặc phòng ngừa xuất huyết khi can thiệp phẫu thuật hoặc nhỏ 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 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 cần 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.

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.

2.2.2.2 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.

2.2.2.3 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.

Bệnh Glanzmann có thể thứ phát sau truyền tiểu cầu nhiều lần làm xuất hiện kháng thể chống thụ thể IIb/IIIa. 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 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 xuất hiện 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 (IVIG). Điều trị triệt để là ghép tế bào gốc.

2.2.4 Xuất huyết giảm tiểu cầu có liên quan tới giới tính [(X-linked Thrombocytopenia) XLT]:

là bệnh di truyền biến thể của WAS. Bệnh nhân nam, giảm tiểu cầu mạn, tái phát, không bị chàm da, hay giảm kháng thể miễn dịch. Bệnh nhân dễ bị chẩn đoán nhầm với XHGTCMD mạn tính.

2.2.5 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. Thể bệnh nặng của bệnh này là Hermansky-Pudlak, bệnh di truyền theo kiểu lặn.

2.2.6 Tiểu cầu xám:

Nguyên nhân: Tiểu cầu bị thiếu các hạt α , 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 A2 (thromboxane A2 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 P2Y12:

Thụ thể P2Y12 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 cơn đau thắt ngực, 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 α 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 Nguyên nhân giảm số lượng tiểu cầu do tiêu thụ

3.2.1.1 Sự tăng tiêu thụ tiểu cầu do miễn dịch

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, bệnh Lupus đỏ hệ thống, hội chứng Evans, hội chứng antiphospholipid, Giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc, giảm tiểu cầu liên quan nhiễm HIV, giảm tiểu cầu sau truyền máu, xuất huyết giảm tiểu cầu sơ sinh do kháng thể từ mẹ.

3.2.1.2 Sự tăng tiêu thụ tiểu cầu không do miễn dịch

Giảm tiểu cầu của các bệnh nhiễm trùng: nhiễm trùng huyết, hay nhiễm nấm, nhiễm siêu vi, ký sinh trùng.

Rối loạn vi mạch huyết khối (Thrombotic microangiopathic disorders): Hội chứng tán huyết tăng ure máu (Hemolytic-uremic syndrome (HUS), Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), giảm tiểu cầu do tiếp xúc vật ngoại lai (Ổng thông tĩnh mạch, đặt bộ phận giả), bệnh tim bẩm sinh.

3.2.1.3 Hội chứng tiêu thụ kết hợp tiểu cầu và fibrinogen:

Đông máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation, DIC), hội chứng Kasabach Merritt, hội chứng thực bào máu liên quan nhiễm siêu vi (Virus-associated hemophagocytic syndrome)

3.2.2 Sự giảm sản xuất tiểu cầu ở tủy

3.2.2.1 Bệnh di truyền:

Fanconi, Bernard Soulier syndrome, May-Hegglin anomaly, 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)

3.2.2.2 Bệnh mắc phải:

Suy tủy, loạn sinh tủy, xâm lấn tủy tế bào ác tính (bạch cầu, bướu đặc di căn tủy, bệnh lý ứ đọng, hội chứng thực bào máu), nhiễm trùng, suy dinh dưỡng, thuốc, xương đá.

Sự bắt giữ tiểu cầu (sequestration): Cường lách, hạ thân nhiệt, phỏng.

3.3. Đặc điểm chẩn đoán bệnh giảm số lượng tiểu cầu:

(xem thêm bài bệnh sử và triệu chứng lâm sàng của hội chứng xuất huyết và huyết khối)

3.3.1 Triệu chứng xuất huyết do tiểu cầu:

xác định độ nặng xuất huyết

3.3.1.1 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.

3.3.1.2 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 đường tiêu hóa, tiết niệu sinh dục (âm đạo ở trẻ nữ dậy thì), được xem là của xuất huyết nặng.

3.3.1.3 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.

3.3.2 Xét nghiệm sàng lọc ban đầu

(xem bài hội chứng xuất huyết và huyết khối)

Công thức máu toàn bộ (CTM) và phết máu ngoại biên (Blood smear) Số lượng tiểu cầu giảm $<100 \times 10^9/L$, Nguy cơ xuất huyết lâm sàng 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. Phết máu khảo sát kích thước, hình dạng tế bào máu thông thường và giúp phát hiện tế bào lạ. Xuất hiện tế bào non gợi ý giảm tiểu cầu với nguyên nhân ác tính. Hồng cầu hình cầu, hồng cầu đa sắc gợi ý giảm tiểu cầu trong bệnh tán huyết, hội chứng Evans. Mảnh vỡ hồng cầu gợi ý DIC, hay HUS, TTP. Bạch cầu không điển hình (atypical lymphocytes) nghi nhiễm siêu vi Công thức máu và phết máu là hai xét nghiệm cần thực hiện cùng lúc ở bước đầu tiếp cận chẩn đoán xuất huyết hay thiếu máu.

3.3.2.1 Tủy đồ

- Nguyên tắc khảo sát tủy đồ: phân biệt giảm tiểu cầu do nguyên nhân ngoại biên hay tại tủy.
- Chỉ định tủy đồ trong trường hợp giảm tiểu cầu.
 - o Triệu chứng lâm sàng bệnh hệ thống (sốt, sụt cân, đau nhức xương)
 - o 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.
 - o Xuất hiện tế bào non ở máu ngoại biên.
 - o Triệu chứng xuất huyết trầm trọng, không đáp ứng với can thiệp tích cực xuất huyết, và công thức máu, phết máu không phù hợp với giảm tiểu cầu đơn thuần.

3.3.2.2 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 Giảm tiểu cầu sơ sinh

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

- Neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT):
 - o Cơ chế: Tiểu cầu con mang kháng nguyên di truyền giống cha mà mẹ không có kháng nguyên này, cho nên mẹ có IgG chống kháng thể tiểu cầu con, IgG này qua nhau, làm tiểu cầu thai giảm, thrombopoietin thì bình thường.
 - o Đặc điểm xuất hiện xuất huyết ở trẻ sinh đủ tháng, đủ cân, ngay sau sanh hay từ trong tử cung. Xuất huyết toàn thể da niêm, rốn, nơi tiêm truyền, có thể có xuất huyết não. Mẹ có tiền sử sanh con bị xuất huyết.
 - o Chẩn đoán: số tiểu cầu $<50 \times 10^9/L$, công thức máu và phết máu mẹ thì bình thường.

- Điều trị: truyền tiểu cầu 10-20ml/kg; phối hợp truyền gamma globulin (IVIG) 1g/kg/ngày trong 1-3 ngày, và methylprednisolone: 1mg/TM mỗi 8 giờ cùng lúc IVIG ngưng khi ngưng IVIG.
- Neonatal autoimmune thrombocytopenia:
 - Nhiễm trùng chu sinh cơ chế: Mẹ bị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, hoặc mẹ bị Lupus hệ thống, hay bệnh tự miễn, nên kháng thể IgG chống tiểu cầu mẹ qua thai.
 - Đặc điểm lâm sàng trẻ thường ổn khi sanh, số tiểu cầu giảm những ngày sau sanh khoảng 90, x10⁹/L. Số trẻ bị xuất huyết nặng thấp hơn so NAIT.
 - Chẩn đoán mẹ có tiền sử giảm tiểu cầu miễn dịch (tiểu cầu mẹ <100, x10⁹/L), mẹ có dùng thuốc (thiazide). Phân biệt mẹ bị giảm tiểu cầu trong thai kỳ (gestational thrombocytopenia, GTP), số tiểu cầu của mẹ giảm nhẹ khoảng 70 - 100, x10⁹/L, thường không gây xuất huyết cho trẻ sơ sinh, tiểu cầu mẹ sẽ về bình thường sau sanh.
 - Điều trị: theo dõi lâm sàng và số tiểu cầu con > 150, x10⁹/L tới 5- 7 ngày sau sanh thì không can thiệp. Khi có xuất huyết lâm sàng hay tiểu cầu <30 x10⁹/L, truyền IVIG hay methylprednisolone nếu có xuất huyết nặng.

3.4.1.2 Giảm tiểu cầu thứ phát ở sơ sinh

- Giảm tiểu cầu trong bệnh thiếu máu tán huyết sơ sinh sớm, do bất đồng nhóm máu mẹ con, suy dinh dưỡng bào thai nặng, mẹ bị tiểu đường, cao huyết áp.
- Giảm tiểu cầu trong bệnh nhiễm trùng chu sinh do siêu vi TORCH (toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex,) group B Streptococcus, Listeria monocytogenes, Escheria coli or HIV.
- Viêm ruột hoại tử (necrotizing enterocolitis, NEC), huyết khối hay bệnh gan.

3.4.2 Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

3.4.2.1 Cơ chế:

Thiếu men ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats motif, member 13). ADAMTS13 là protein tách phân tử lớn của yếu tố von Willebrand (vWF) cho ra phân tử vWF nhỏ hơn và hoạt động. Bệnh TTP di truyền do đột biến gen không cho ra ADAMTS13, bệnh TTP mắc phải do kháng thể bám lên men ADAMTS13 làm cho vWF không tách các phân tử nhỏ. Hậu quả là vWF phân tử lớn sẽ làm tiểu cầu kết dính và ngưng tụ lại thành huyết khối trong vi mạch.

3.4.2.2 Đặc điểm lâm sàng:

Sốt, xuất huyết, thiếu máu, vàng da, nôn ói, đau bụng, suy thận. Bệnh có thể cấp, từ từ hay mạn tính, tùy vào nguyên nhân.

3.4.2.3 Nguyên tắc điều trị:

Thay huyết tương hay truyền huyết tương và phối hợp steroids.

3.4.3 Hội chứng tán huyết tăng ure máu do nhiễm Shiga-toxin producing Escheria coli (STEC) (STEC-HUS)

3.4.3.1 Cơ chế:

Do Shiga toxin từ nhiễm E. coli 0157:H7 hay Shigella dysenteriae 1 tác động lên tế bào nội mô của đường ruột và tế bào trung mô thận gây phản ứng viêm tăng tiết vWF và tạo huyết khối trong vi mạch.

3.4.3.2 Đặc điểm lâm sàng:

Khởi đầu đau bụng, tiêu máu, sau vài ngày thiếu máu, giảm tiểu cầu, và suy thận.

Chẩn đoán phân biệt hội chứng tán huyết tăng ure máu không điển hình (atypical Hemolytic-Uremic syndrome: aHUS): aHUS có triệu chứng giảm tiểu cầu, tán huyết vi mạch, và suy thận. aHUS do sự rối loạn các yếu tố điều hòa hệ bổ thể đường tắt như yếu tố H, I, C3, B... Đây là bệnh di truyền gây đột biến gen tạo các protein điều hòa hoạt động hay do tự kháng thể ức chế hoạt động của các yếu tố điều hòa.

3.4.4 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 tán huyết nội mạch (mảnh vỡ hồng cầu), rối loạn đông máu (PT và aPTT dài, giảm fibrinogen và D-dimer dương).

3.4.5 Hội chứng Kasabach-Merritt (Kasabach -Merritt phenomenon: KSP):

KAP là một hiện tượng nguy kịch do sự tăng phát nhanh của khối u mạch máu (Kaposiform hemangioendothelioma: KHE). KHE tăng phát triển kích thước, bên trong u là tiểu cầu bị bắt giữ, sự hoạt hóa các yếu tố đông máu thành lập fibrin, và sự thoái hóa fibrin.

3.4.5.1 Đặc điểm lâm sàng:

U máu xuất hiện trẻ sau sanh, thường ở ngoài da, đôi ở nội tạng như sau phúc mạc, trong ổ bụng. U tăng kích thước nhanh, kèm theo xuất huyết da, niêm, thiếu máu.

3.4.5.2 Nguyên tắc xử trí:

Có nhiều biện pháp tùy vào vị trí, kích thước, tốc độ tăng trưởng và xâm lấn của KSP. Các biện pháp thông thường là propranolol, cắt bỏ, quang hóa laser, corticosteroids, xạ trị, chống tăng sinh mạch máu như interferon- α , vincristine.

3.4.6 Suy tủy mắc phải (acquired aplastic anemia: AAA)

Giảm tiểu cầu bởi các tác nhân xâm lấn tủy ảnh hưởng lên mẫu tiểu cầu và hồng cầu non, bạch cầu non ở tủy.

3.4.6.1 Đặc điểm lâm sàng:

Xuất huyết da niêm, thiếu máu, gan lách không to.

3.4.6.2 Chẩn đoán:

CTM, phết máu: giảm 3 dòng; hồng cầu lưới giảm. Tủy đồ: nghèo, ba dòng kém phát triển, hiện diện tế bào mỡ, và không có tế bào lạ hay xơ hóa.

3.4.7 Bạch cầu cấp (acute leukemia)

Bạch cầu non tăng sinh và ức chế các mẫu tiểu cầu, hồng cầu non tại tủy, kế tiếp bạch cầu non xâm lấn các mô ngoài tủy.

Đặc điểm lâm sàng: xuất huyết da, niêm, thiếu máu, gan lách to, sốt đau nhức xương, sụt ký.

Chẩn đoán: Dựa vào tỉ lệ tế bào non xâm lấn mô tủy, đặc điểm tế bào non về hình dạng, hóa mô miễn dịch và di truyền tế bào.

3.4.8 Hội chứng thực bào máu HCTBM (hemophagocytic lymphohistiocytosis)

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là tình huống lâm sàng nguy kịch do sự hoạt hóa quá ngưỡng của hệ thống miễn dịch đưa đến tăng cytokines máu, gây phản ứng viêm toàn thân, và tổn thương đa cơ quan. Khảo sát mô học cho thấy có sự tăng sinh bất thường các đại thực bào hoạt động với biểu hiện thực bào các tế bào máu.

3.4.8.1 Phân loại:

HCTBM tiên phát là do đột biến gen gây rối loạn chức năng gây độc của tế bào T gây độc (cytotoxic T lymphocyte, CTL) và tế bào diệt tự nhiên T (Natural killer cells, NK), hay đột biến gen gây giảm chức năng điều hòa của hệ miễn dịch. HCTBM thứ phát: xảy ra sau nhiễm trùng, đặc biệt nhiễm Epstein Barr virus (EBV), bệnh ác tính, bệnh tự miễn.

3.4.8.2 Chẩn đoán:

khi có đột biến gen đồng hợp tử hay dị hợp tử kép các gen trách nhiệm chức năng gây độc của T gây độc hay NK. Hay khi có 5 trong tám các tiêu chuẩn sau: (1) sốt cao, (2) gan hay lách to, (3) giảm hai trên ba dòng ngoại biên, (4) tăng ferritin máu, (5) tăng triglyceride máu, hoặc giảm fibrinogen, (6) hiện diện đại thực bào hoạt động tại mô như tủy, gan, hạch. (7) giảm hoạt tính tế bào diệt tự nhiên (8) tăng CD25 hòa tan.

4. BỆNH XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH [(IMMUNE THROMBOCYTOPENIA PURPURA (ITP)]

4.1. Tổng quan:

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (XHGTCMD) là giảm tiểu cầu do kháng thể kháng tiểu cầu làm tăng phá hủy tiểu cầu và ức chế mẫu tiểu cầu phóng tiểu cầu ra ngoại biên.

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 trong vòng 6-12 tháng mắc bệnh.

XHGTCMD là nguyên nhân phổ biến ở trẻ em ở mọi lứa tuổi tuy nhiên đỉnh tuổi mắc bệnh cao nhất là 2-5 tuổi.

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 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.

4.2. Phân loại XHGTCMD

- XHGTCMD tiên phát (primary ITP): khi không xác định được các nguyên nhân gây bệnh hay có bệnh đi kèm. Nội dung bệnh XHGTCMD tiên phát được trình bày trong bài này.
- XHGTCMD thứ phát (secondary ITP): là giảm tiểu cầu miễn dịch xuất hiện trong các bệnh như sử dụng thuốc, bệnh Lupus đỏ hệ thống, HIV.
- Bệnh XHGTCMD tiên phát được chia ra ba giai đoạn tùy vào diễn tiến bệnh:

- XHGT CMD mới mắc (newly diagnosed ITP): tiểu cầu $<100, \times 10^9/L$ trong vòng 3 tháng từ khi chẩn đoán.
- XHGT CMD kéo dài (persistent ITP): tiểu cầu $<100, \times 10^9/L$ từ 3 tháng đến 12 tháng từ khi khởi phát.
- XHGT CMD mạn tính (chronic ITP): tiểu cầu $<100, \times 10^9/L$ kéo dài trên 12 tháng.

4.3. Sinh lý bệnh:

XHGT CMD là một bệnh có sinh bệnh học phức tạp. Bệnh có thể bị kích hoạt sau nhiễm trùng, hay có thể do một bệnh lý tự miễn đã có từ trước. Cơ chế bệnh:

- Sự phá hủy tiểu cầu do kháng thể:
 - Đa số các tự kháng thể gắn lên thụ thể GPIIb-GPIIIa, GPIb-GPIX, và GPIa-IIa của tiểu cầu. Nang tế bào B trong lách là nơi liên quan sản xuất kháng thể.
 - Tiểu cầu bị gắn bởi kháng thể sẽ bị hủy bởi thụ thể Fc trên mặt tế bào hệ võng nội mô.
 - Kháng thể kháng tiểu cầu hiếm gây giảm chức năng tiểu cầu.
- Sự rối loạn mẫu tiểu cầu:
 - Kháng thể, độc tính tế bào, và cytokines xuất phát từ tế bào miễn dịch đã gây rối loạn mẫu tiểu cầu.
 - Đời sống tiểu cầu giảm còn 2-3 ngày.
 - Số tiểu cầu lưới giảm
 - Thrombopoietin tăng nhẹ.
- Sự hoạt động của tế bào T
 - Bệnh nhân bị XHGT CMD có tới 20-40% không còn kháng thể chuyên biệt với glycoprotein.
 - Có sự tăng điều hòa của các gen liên quan gây độc tế bào (như granzyme b, perforin) trong tế bào T gây độc ở bệnh nhân bị XHGT CMD.
 - Tế bào T hỗ trợ kích hoạt tế bào B sản xuất kháng thể kháng tiểu cầu.
 - Các cytokines do tế bào T hỗ trợ sản xuất hiện diện ưu thế

4.4. Tiếp cận chẩn đoán XHGT CMD tiên phát cần dựa vào các yếu tố sau

4.4.1 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 mạc nội tạng (xem phần lâm sàng xuất huyết giảm tiểu cầu); tổng trạng bệnh nhân thường ổn định, khỏe mạnh.

4.4.2 Tiền sử:

Lưu ý một số tiền sử sau đây:

- Nhiễm siêu vi, Nhiễm HIV, Nhiễm Helico pylori (còn tùy nghiên cứu khu vực)
- Chủng ngừa (chủng ngừa Sởi, quai bị, rubella: Measle, Mumps, Rubella MMR), ngoài ra có thể chủng các virus sống giảm độc lực.
- Thuốc đã và đang sử dụng.
- Tiền sử gia đình đa số đều bình thường, không bệnh di truyền xuất huyết.

4.4.3 Đặc điểm xuất huyết trong XHGTCMD ở trẻ em

4.4.3.1 Vị trí xuất huyết XHGTCMD ở trẻ em:

- Xuất huyết da: rất phổ biến (60%), thường nhẹ, gọi là xuất huyết khô.
- Xuất huyết niêm mạc: khá phổ biến (khoảng 40%), gọi là xuất huyết ướt. Xuất huyết thường ở niêm mạc mũi, mắt, miệng.
- Xuất huyết nội tạng: hiếm 5-10%, thường nặng và nguy cơ tử vong. Vị trí thường gặp là xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết tiết niệu, rong kinh.
- Xuất huyết nội sọ: xuất huyết rất nặng có nguy cơ tử vong cao. Nên lưu ý các dấu hiệu như nhức đầu, nôn kéo dài, thay đổi trạng thái tâm thần, co giật, phát hiện thần kinh khu trú, chấn thương đầu gần đây. Cần đánh giá khẩn cấp, nên kiểm tra CTscan não ngay lập tức và điều trị sớm.

4.4.3.2 Phân độ nặng XHGTCMD ở trẻ em

(Báo cáo đồng thuận quốc tế trong hội nghị XHGTCMD)

- Độ I (Xuất huyết ít, nhẹ): Lâm sàng có vài chấm xuất huyết (tổng cộng ≤ 100 chấm xuất huyết) và hay ≤ 5 mảng xuất huyết (kích thước $\leq 3\text{cm}$).
- Độ II (Xuất huyết nhẹ): Lâm sàng có nhiều chấm xuất huyết (tổng cộng >100), và, hay >5 mảng bầm lớn (kích thước $>3\text{cm}$)
- Độ III (Xuất huyết trung bình) Lâm sàng có xuất huyết niêm nhưng chưa cần chăm sóc y tế hay giám sát y tế ngay lập tức, như chảy máu mũi trong thời gian ngắn.
- Độ IV:
 - o (Độ IV -Xuất huyết nặng): Lâm sàng có xuất huyết niêm hay nghi ngờ xuất huyết nội tạng cần can thiệp ngay lập tức (như xuất huyết đường tiêu hóa, tiểu máu, chảy máu mũi nặng và kéo dài, xuất huyết phổi, cơ hay khớp).
 - o (Độ IV -Xuất huyết nguy kịch): xuất huyết nội sọ hay đe dọa tính mạng hay tử vong do xuất huyết ở bất cứ vị trí nào trên cơ thể.

4.4.3.3 Dấu hiệu các 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 như cần chẩn đoán phân biệt tìm nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu.

4.4.4 Xét nghiệm:

4.4.4.1 Xét nghiệm ban đầu:

Công thức máu đầy đủ (CBC), phết máu, hồng cầu lưới, Coombs trực tiếp, định lượng kháng thể miễn dịch. Chẩn đoán XHGTCMD ở trẻ em khi số tiểu cầu $< 100 \times 10^9/\text{L}$. Đa số trẻ có tiểu cầu giảm thấp $< 30 \times 10^9/\text{L}$ mà dấu hiệu lâm sàng không tương ứng. Tuy nhiên trong chẩn đoán XHGTCMD trẻ em cần theo dõi cả lâm sàng và số tiểu cầu, vì khi tiểu cầu $< 10 \times 10^9/\text{L}$ thì nguy cơ chảy máu da niêm cao hơn. 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. Nên khảo sát xét nghiệm định lượng kháng thể miễn dịch để phân biệt bệnh suy giảm miễn dịch phổ biến thay đổi (Common variable immunodeficiency).

4.4.4.2 Xét nghiệm hỗ trợ:

Chỉ định khi bệnh không đáp ứng điều trị, kéo dài hay mạn tính.

- Sàng lọc bệnh tự miễn: ANA, anti-ds DNA, RA, C3, C4.
- 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, HCV, HIV và parvovirus.
- Xét nghiệm nhiễm H. pylori (tùy bệnh sử, tiền sử cá nhân, gia đình).
- Tủy đồ (xem chỉ định tủy đồ): XHGTCMD có diễn tiến lâm sàng xuất huyết trầm trọng mặc dù được điều trị glucocorticoids, IVIG, hay anti-D, Bệnh kéo dài 6- 12 tháng, điều trị nhưng không đáp ứng.
- Xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu: không khả thi và không thực tế, vì khi xét nghiệm dương tính không loại bỏ được giảm tiểu cầu do XHGTCMD tiên phát hay thứ phát; khi xét nghiệm âm tính không loại bỏ được chẩn đoán XHGTCMD

Bảng 3. 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 chùm: 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)

4.4.5 Chẩn đoán XHGTCMD tiên phát mới mắc:

Dựa vào các tiêu chuẩn sau và loại trừ các nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu.

- Tiểu cầu $<100 \times 10^9/L$.
- 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 xương hay sụt cân; không có xuất huyết kéo dài hay dấu hiệu toàn thân.

4.4.6 Chẩn đoán phân biệt:

- Bạch cầu cấp, suy tủy, TTP, HUS, aHUS, DIC (xem lại phần về các bệnh giảm tiểu cầu thường gặp)
- Hội chứng Evans (Evans syndrome): hội chứng Evans là bệnh phối hợp XHGTC và thiếu máu tán huyết tự miễn [autoimmune hemolytic anemia (AIHA)] với tests Coomb trực tiếp dương tính, và không xác định được nguyên nhân.
- 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.
- Hội chứng suy giảm miễn dịch tiên phát (Primary Immunodeficiency)
 - o Suy giảm miễn dịch tiên phát thể common variable immunodeficiency (CVID) Điều trị hỗ trợ phối hợp với XHGTCMD (ITP) hay hội chứng Evans thường gặp bệnh nhân người lớn (20-25%). Nên đo nồng độ globulin miễn dịch cho tất cả các trẻ em bị XHGTCMD.
 - o Hội chứng Wiskott-Aldrich: Bé trai có xuất huyết, giảm tiểu cầu, lát sữa, nhiễm trùng tái phát, không đáp ứng với điều trị XHGTCMD, và hoặc tiền sử.
 - o Hội chứng DiGeorge: Bệnh nhân bị hạ Calci máu và bất thường cung động mạch chủ bên phải, bóng tuyến ức giảm, chậm phát triển thể chất, tâm thần.

4.5. Điều trị

4.5.1 Điều trị hỗ trợ:

- Cần thiết cho tất cả bệnh nhân bị XHGTCMD ở các giai đoạn mới mắc, kéo dài và mạn tính.
- Hạn chế các hoạt động có thể gây va chạm gây nguy cơ xuất huyết, nhưng không cần cấm tuyệt đối các hình thức thể thao ngoài trời. Bệnh nhân vẫn sinh hoạt học tập theo thường lệ.
- Tránh các thuốc ảnh hưởng cầm máu như aspirin, ibuprofen, kháng viêm non-steroid, không tiêm bắp.
- Hạn chế rong kinh nặng ở trẻ nữ dậy thì:
 - o Tiêu chuẩn: thời gian ra kinh >7 ngày, số lượng kinh mất > 80ml trong kỳ kinh.
 - o Dùng hormone điều hòa kinh: phối hợp estrogen và progesterone, chủ yếu dựa vào tác dụng progesterone. Thuốc đề nghị: medroxyprogesterone

actate (provera) liều 5-10 mg/ uống khi ăn/ dùng mỗi ngày từ 5-10 ngày, bắt đầu từ ngày thứ 16 hay 21 của chu kỳ kinh. Nên bổ sung viên sắt uống khi bị rong kinh.

4.5.2 Điều trị XHGT CMD tiên phát mới mắc

4.5.2.1 Điều trị đặc hiệu

- Chỉ định điều trị
 - Dấu hiệu mệt mỏi, kém tiếp xúc, cần theo dõi sát dù không có biểu hiện xuất huyết trung bình hay nặng (xuất huyết độ II)
 - Có xuất huyết niêm mạc (xuất huyết độ III)
 - Tiểu cầu $>30, \times 10^9/L$, có chấn thương đầu, hay cần phẫu thuật.
 - Tiểu cầu $<20, \times 10^9/L$ và xuất huyết trung bình (xuất huyết độ II)
 - 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)
- Thuốc chọn lựa điều trị XHGT CMD mới mắc
 - Corticosteroids:
 - Cơ chế: ức chế sản xuất kháng thể, ức chế hoạt động đại thực bào, ức chế sự hoạt hóa tế bào T về hướng bệnh tự miễn.
 - 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 trong 7 ngày sau giảm liều bậc thang. Hoặc Methylprednisolone 30mg/kg/ngày/truyền tĩnh mạch trong 3 ngày. Hoặc Dexamethasone 40mg/ngày (24mg/m² da) uống hay tiêm mạch chậm mỗi ngày, trong 4 ngày.
 - Tái phát sau ngưng thuốc: có thể lập lại
 - Tác dụng phụ: do ức chế trục tuyến thượng thận-yên – hạ đồi, gây giảm sản xuất corticosteroid máu, nhiễm trùng, chậm tăng trưởng, loãng xương, cao huyết áp, tăng cân, cao huyết áp, tăng đường máu, thay đổi hành vi, rối loạn giấc ngủ, tăng thèm ăn, viêm dạ dày...
 - Intravenous immunoglobulin (IVIG):
 - Cơ chế: ức chế sự tiêu thụ tiểu cầu gắn bởi kháng thể; IVIG tăng điều hòa Fc-RIIIb là chất ức chế thụ thể Fc-R trên đại thực bào.
 - Chỉ định: xuất huyết niêm mạc ở trẻ nữ nhi (độ III) hay (xuất huyết niêm mạc nặng, độ IV).
 - 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 ($<1500/\mu L$). Sốc phản vệ ở bệnh nhân thiếu IgA di truyền.
 - Anti-Rho(D) immune globulin:
 - Cơ chế: 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. Hậu quả giảm tiêu thụ

phức hợp tiểu cầu-kháng thể. Chỉ dùng anti-D cho bệnh nhân nhóm máu Rh+(D+)

- Liều: 75mg/kg/truyền tĩnh mạch trong 30 phút.
- Tác dụng phụ: sốt, run, thiếu máu tán huyết. Cần kiểm tra Hb ($>10\text{g/dL}$) và Coombs test trước dùng Anti-D.
- Truyền tiểu cầu: khi có xuất huyết trầm trọng (xuất huyết độ IV)
 - XHGT CMD có xuất huyết nguy kịch (độ IV- nguy kịch) :
 - Tỷ lệ hiếm (0,5-0,8%), có thể xảy ra ở bất cứ giai đoạn mới mắc, hoặc mạn tính, kháng trị với các thuốc, và nguy cơ tử vong cao.
 - Lưu ý dấu hiệu toàn thân lừ đừ mệt mỏi, nhức đầu, ói mửa, dấu thần kinh bất thường xuất hiện đột ngột. Và hoặc kèm dấu xuất huyết niêm mạc hay nội tạng, diễn tiến nguy kịch. Nên làm xét nghiệm hình ảnh sớm (ct scan não, bụng...) trong điều kiện an toàn cho bệnh nhân,
 - Điều trị phối hợp: truyền tiểu cầu, và IVIG 1000mg/kg/TTMx hai ngày, và Methylprednisolone 30mg/kg/ngày/TTM trong 3 ngày. Truyền yếu tố VII tái tổ hợp cũng được xem xét.

4.5.2.2 Theo dõi

- Đếm tiểu cầu (qua CTM) 2 - 1 lần/ tuần trong giai đoạn xuất huyết nặng
- 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 khi tiểu cầu ổn định $> 150 \times 10^9/\text{L}$ sau 6 tháng.

4.5.3 Điều trị XHGT CMD mạn

4.5.3.1 Tổng quan về điều trị XHGT CMD mạn ở trẻ em:

Tỷ lệ mạn 10-20 %. Cần chẩn đoán phân biệt các bệnh lý gây giảm tiểu cầu mạn: nhiễm trùng, bệnh tự miễn (xem xét nghiệm hỗ trợ). XHGT CMD mạn thường có số tiểu cầu giao động từ 10-100, $\times 10^9/\text{L}$, nhưng đa số không có xuất huyết lâm sàng. Dấu hiệu xuất huyết xuất hiện khi có yếu tố kích hoạt như nhiễm trùng, chấn thương, hay do can thiệp xâm lấn.

4.5.3.2 Theo dõi và điều trị hỗ trợ:

Như XHGT CMD mới hay kéo dài. Theo dõi: theo dõi lâm sàng dấu hiệu xuất huyết, và số tiểu cầu (qua CTM) sau mỗi 2 -4 tuần trong giai đoạn mới mắc. Khi bệnh nhân chỉ xuất huyết da rải rác và tiểu cầu ổn định trong khoảng $> 50\text{-}100 \times 10^9/\text{L}$ thì khoảng cách theo dõi sẽ dần ra mỗi 2-3 tháng cho đến 6 tháng.

4.5.3.3 Xử trí XHGT CMD mạn tính bị xuất huyết cấp hay chuẩn bị can thiệp phẫu thuật

XHGT CMD mạn ở bệnh nhân xuất hiện cơn xuất huyết cấp do nhiễm trùng cấp, chấn thương, hay chuẩn bị phẫu thuật (nhổ răng, mổ ruột thừa...).

Chỉ định thuốc điều trị tương tự như dùng lần đầu: hoặc chọn Corticosteroids dùng 7-14 ngày khi số tiểu cầu đạt ngưỡng phẫu thuật, đối với bệnh nhân bị kéo dài có thể dùng cách ngày để tránh biến chứng. Hoặc IVIG: IVIG có tác dụng cải thiện nhanh chóng và tạm thời triệu chứng xuất huyết. IVIG/800mg/kg/ngày x 2 ngày.

4.5.3.4 Xử trí bệnh nhân XHGT CMD không đáp ứng thuốc đang điều trị:

Bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc hàng đầu như IVIG, corticosteroids. Sự chọn lựa biện pháp thay thế cần tùy vào tuổi, tiền sử gia đình, thái độ tuân thủ và hợp tác điều trị của bệnh nhân và gia đình.

Các thuốc chọn lựa thay thế đầu tiên

- Rituximab:
 - o Cơ chế: Kháng thể chống lại kháng nguyên CD20 trên bề mặt lympho B làm lympho B bị tiêu diệt.
 - o Liều dùng là 375mg/m² da truyền tĩnh mạch (4-6 giờ) mỗi tuần trong 4 tuần.
 - o 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 (TPO-Ras)
 - o Cơ chế: thuốc kích hoạt sự tạo tiểu cầu qua tác động lên thụ thể của thrombopoietin hiện diện trên mẫu tiểu cầu ở tủy xương. Thuốc chỉ tác dụng tăng sản xuất tiểu cầu khi đang sử dụng, không tạo tăng tiểu cầu lâu dài.
 - o Thuốc TPO-Ras: Eltrombopag: dùng cho bệnh nhân trên 1 tuổi bị XHGTCMD mạn, dạng uống. Tuy nhiên sự dùng thuốc có trở ngại lớn cho trẻ nhỏ là bệnh nhân cần nhịn đói và trước và sau uống thuốc 2 giờ, và không uống sữa giàu calcium hay sắt trong 4 giờ trước và sau uống thuốc. Romiplostim: dùng cho bệnh nhân trên 1 tuổi bị XHGTCMD mạn, tiêm dưới da mỗi tuần, chỉ áp dụng ở Châu Âu.
 - o Tác dụng phụ: tác dụng nặng rất hiếm như huyết khối, loạn sinh tủy, độc gan. Tác dụng nhẹ có thể gặp như đau đầu, rối loạn tiêu hóa.

Cắt lách:

- Chỉ định khi có xuất huyết nặng tái phát không đáp ứng nhiều lần với IVIG, hay corticosteroids.
- Tiêu chuẩn: trên 5 tuổi. Có XHGTCMD diễn tiến trên 12 tháng sau chẩn đoán mới mắc. Không có các tác nhân gây giảm tiểu cầu như nhiễm trùng, bệnh tự miễn, bệnh di truyền. Tủy đồ phù hợp giảm tiểu cầu ngoại biên.
- Phòng ngừa biến chứng sau cắt lách:
 - o Nhiễm trùng: cần tiêm chủng trước cắt *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, và *Neisseria meningitidis*. Uống kháng sinh Penicilline phòng bệnh. Dặn dò theo dõi khi nghi nhiễm trùng.
 - o Huyết khối và thuyên tắc
 - o Xuất huyết tái phát do lách phụ.

Các thuốc chọn lựa thay thế cổ điển Chỉ định khi bệnh nhân bị xuất huyết (độ III, IV) và không đáp ứng với steroids, IVIG, anti-Rho (D), không có điều kiện dùng rituximab. Cần lưu ý tác dụng phụ các thuốc này:

- Cyclophosphamide: có hiệu quả nhưng độc tính ức chế tủy cao.
- Danazol: gây lùn, mất kinh nếu dùng trẻ nữ vị thành niên.
- Azathioprine (6MP): bệnh nhân XHGTCMD mạn trên 40 tuổi.
- Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine): tác dụng ngắn.

4.5.3.5 XHGTCMD kháng trị (chronic-refractory ITP):

Là XHGTCMD mạn kháng trị thất bại sau cắt lách, còn xuất huyết lâm sàng, và không đáp ứng với phương pháp điều trị cơ bản như IVIG, corticosteroids. Tình trạng này hiếm ở trẻ em. Chưa có biện pháp chuẩn hướng dẫn.

4.5.4 Tiên lượng XHGT CMD mạn

4.5.4.1 Tự hồi phục (*spontaneous remission*): tùy vào yếu tố cơ địa

Thời gian mắc bệnh: Tỷ lệ tự hồi phục sau 2 năm :1/3, sau 5 năm: 50%.

Tuổi: Trẻ < 10 tuổi có tỷ lệ hồi phục cao hơn trẻ > 10 tuổi.

Giới: nữ >10 tuổi hay nữ thanh thiếu niên có diễn tiến giống người lớn.

4.5.4.2 Nguy cơ xuất huyết trầm trọng

Nguy cơ xuất huyết trầm trọng: có tỷ lệ thấp (10%), tuy nhiên nguy cơ cao ở bệnh nhân có số tiểu cầu <20. X109/L. Xuất huyết não có tỷ lệ 1%, yếu tố nguy cơ chấn thương đầu.

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
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 P2Y12
3. Bệnh Wiskott-Aldrich có đặc điểm sau
A. Giới nữ
B. Xuất huyết khớp
C. Tuổi thiếu niên
D. Tiểu cầu có kích thước nhỏ
Đ
4. Xét nghiệm sàng lọc ban đầu chức năng tiểu cầu hiện nay thường dùng là
A. PT
B. TS
C. TC
D. PFA-100
Đ
5. Bệnh giảm tiểu cầu thường gặp nhất ở trẻ em
A. Wiskott-Aldrich
B. Von- Willebrand
C. XHGT CMD Đ
D. 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
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
Đ
 - D. ANA
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 6 tháng điều trị không có đáp ứng Đ
 - D. Sau 12 tháng điều trị không có đáp ứng
9. Chỉ định điều trị thuốc đối với xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch hiện nay
- A. Xuất huyết da và tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$
 - B. Xuất huyết da và tiểu cầu $< 30 \times 10^9/L$
 - C. Xuất huyết niêm và tiểu cầu $< 20 \times 10^9/L$
 - D. 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. Tất cả không phù hợp Đ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferrara M, Bertocco F, Ferrara D, Capozzi L (2012). Chronic immune thrombocytopenia in childhood: Pathogenetic, mechanisms and management. Hematology. Nov 17(6): 336-6.
2. Hastings CA. (2012). Thrombocytopenia. In: Hand-book of Pediatric Hematology and Oncology Children's Hospital & Research Center Oakland. 2nd edition. 12.104-121. Willey- Blackwell
3. 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
4. Lambert MP and Poncz M (2009). Inherited Platelet Disorders. Nathan and Oski's HEMATOLOGY and ONCOLOGY of INFANCY and CHILDHOOD. 7th.edition.29: 1463- 1486. Saunders Elsevier. Philadelphia.

5. Mantadakis E and Farmaki EF (2017). Natural History, Pathogenesis, and Treatment of Evans Syndrome in Children. J Pediatric Hematology Oncology.39.6:413-419
6. McGium C and Bussel JB (2016). Disorders of Platelets.LANZKOWSKY ‘S MANUAL OF PEDIATRC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY,6th edition.14: 262- 300. Elsevier
7. 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.
8. Newman PJ and Newman DK (2009). Platelets and the vessel wall. Nathan and Oski’s HEMATOLOGY and ONCOLOGY of INFANCY and CHILDHOOD. 7th.edition 25:1379-1398. Saunders Elsevier.
9. Nguyễn Công Khanh (2004). Bệnh tiểu cầu. In: Nguyễn Công Khanh.Huyết học lâm sàng. Chương 6.233-257. Nhà Xuất bản Y Học
- 10.Scott JP(2016). Platelets and Blood Disorders. NELSON TEXTBOOK of PEDIATRC 20TH. 484: 2400- 2406.
11. Tạ Thị Ánh Hoa (1998). Bệnh tiểu cầu. In: Bài Giảng Nhi Khoa, tập 2. 806-822. Nhà xuất bản Đà Nẵng.
12. Trần Văn Bé (1998). Bệnh tiểu cầu. In: Lâm sàng huyết học. 238-243.
13. Yoshida Y et al (2019) Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Atherosler Thromb, 2019;26:99-110.