

# **XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM**

Bs. Nguyễn Thị Mộng Hồng

# Nội dung

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

# 1.Định nghĩa

- ITP
- Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Immune thrombocytopenic purpura
- Immune thrombocytopenia

# 1. Định nghĩa

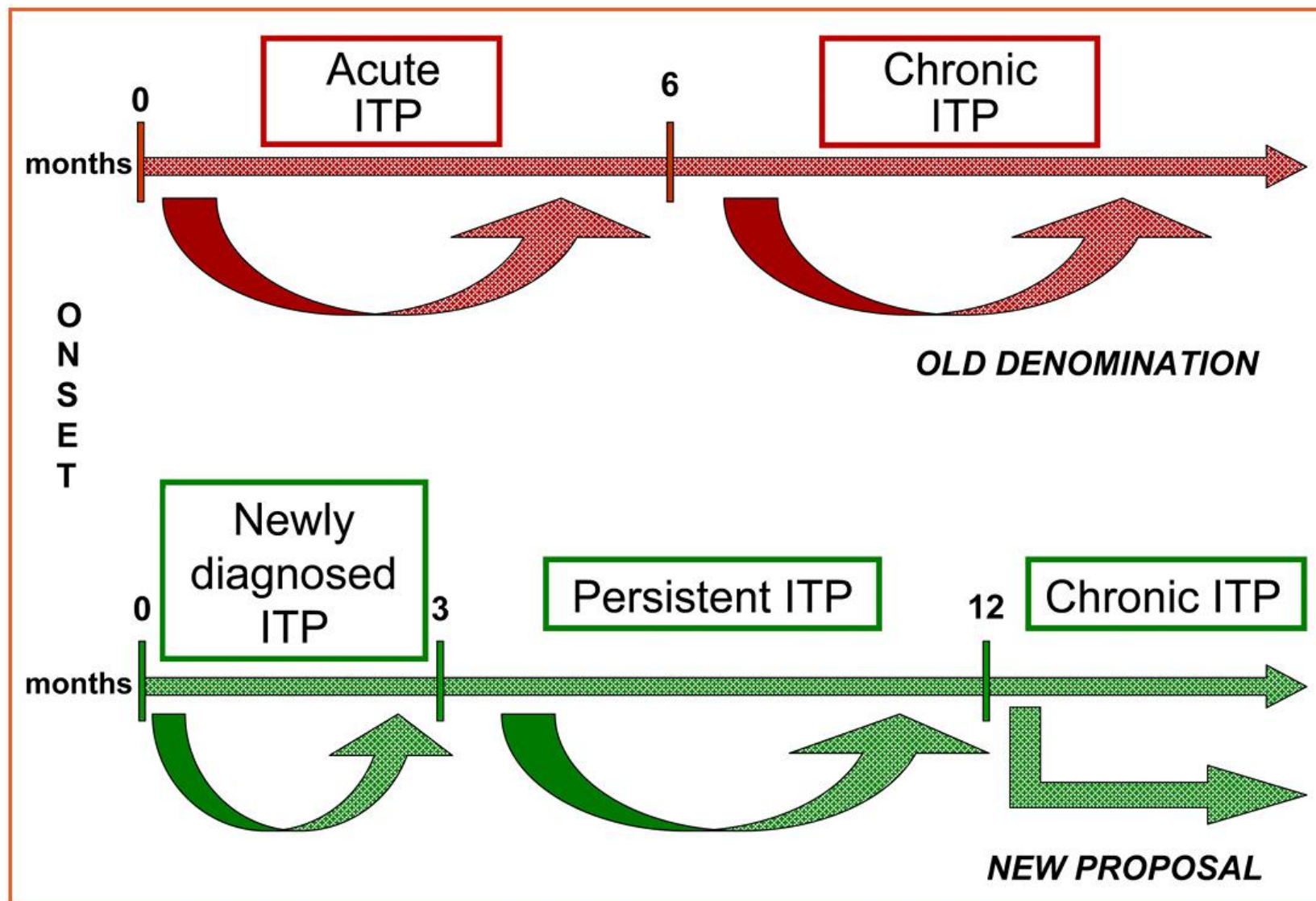
Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch được xác định khi bệnh xuất hiện đột ngột trên cơ địa đang khỏe mạnh, có tiểu cầu dưới  $100 \times 10^9/L$  đơn độc. Đa số bệnh có diễn tiến lành tính và tự giới hạn.

đơn độc là sao? --> xuất hiện đơn thuần, ko kèm theo giảm các dòng tế bào khác, BN cũng ko có trch gì khác như ko có sốt, gan lách ko to, ko vàng da vàng mắt

tiểu cầu là những tế bào máu nhỏ nhất trong 3 tế bào máu là hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Tiểu cầu là những tế bào ko nhân và có đời sống ngắn, trung bình là 8-10 ngày, và nó đc hình thành từ tủy xương và đc phá vỡ bởi hệ võng nội mô. Số lượng tiểu cầu bình thường là  $150-450 \times 10^9/L$ . Chức năng của tiểu cầu: trong quá trình đông cầm máu ban đầu, nó sẽ kết dính vào tế bào nội mạc qua thụ thể ... và phóng thích ra yếu tố gây co mạch như là ... , serotonin, fibrinogen, thromboxane và sẽ hoạt hoá mấy tiểu cầu khác kết tụ lại. Đồng thời cũng phóng thích ra yếu tố III để kích hoạt dây chuyền đông máu

Một số hội nghị thống nhất tên là " giảm tiểu cầu miễn dịch/miễn nhiễm" vì một số trường hợp không có xuất huyết

# 1. Định nghĩa



# 1. Định nghĩa

- **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 (20-30%) kéo dài, tái phát và gây khó khăn trong điều trị. Đây là thể bệnh ITP phổ biến nhất ở trẻ em và nội dung bệnh được khảo sát trong bài này.
- **ITP thứ phát( sau bệnh miễn dịch: secondary ITP):** là giảm tiểu cầu miễn dịch xuất hiện trong các bệnh cảnh như sử dụng thuốc, bệnh Lupus đỏ hệ thống, HIV.

# 1. Định nghĩa

Bài này chủ yếu nói về ITP  
nguyên phát

- ITP nguyên phát (80%)
  - Giảm tiểu cầu đơn độc (không do bệnh lý khác gây ra hoặc đi kèm bệnh lý khác), TC  $< 100.000/\text{mcl}$
  - Chẩn đoán loại trừ
- ITP thứ phát: những bệnh lý giảm tiểu cầu do miễn dịch khác
  - HIV, HCV, Hp,...
  - Suy giảm miễn dịch
  - Bệnh tự miễn
  - Lymphoproliferative, CLL
  - Chứng ngứa: MMR, Varicella, hepatitis A, dTap  
(đặc biệt các vacxin sống)

# 1. Định nghĩa

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



## 2. Cơ chế bệnh sinh

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

tiểu cầu bị những kháng thể gắn trên màng hồng cầu, sau đó chúng bị bắt giữ bởi hệ thống võng nội mô (thường gặp nhất là ở lách). Vậy những kháng thể này ở đâu sinh ra?

+Thứ nhất là thường những kháng thể này là IgG, và IgG sẽ gắn trực tiếp lên kháng nguyên trên bề mặt tiểu cầu --> tạo phức hợp kháng nguyên-kháng thể, sau khi đi qua lách sẽ bị đại thực bào bắt giữ (chúng ta cũng biết trên bề mặt tiểu cầu có nhiều kháng nguyên và những kháng nguyên mà IgG bắt là những glycoprotein).

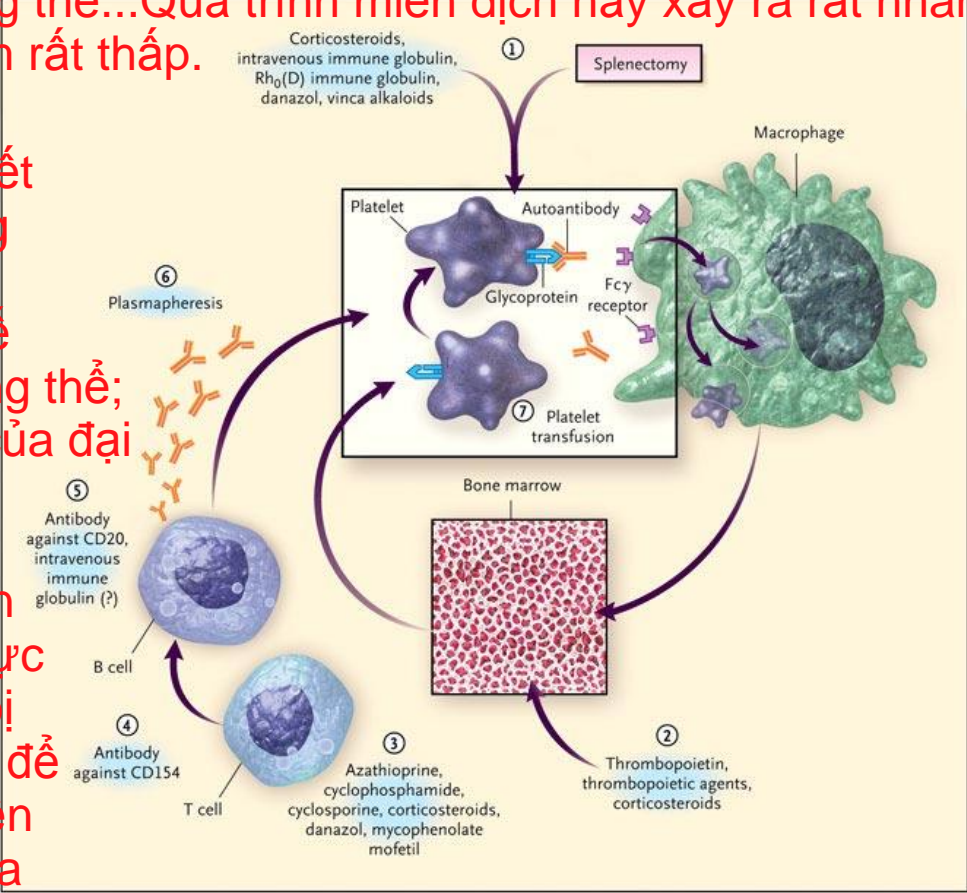
+ngoài cơ chế này người ta còn phát hiện ra những cơ chế khác: sự mất cân đối giữa tế bào T điều hoà, tế bào T độc và tế bào T giúp đỡ, đó là sự giảm sút của tế bào T điều hoà (Tregs) (ko bảo vệ đc cơ thể) và sự tăng lên của tb Th1, Th2, Th17 (sản sinh ra những sang thương viêm gây tổn hại tb )

## 2. Cơ chế bệnh sinh

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

Những tb hình sao là những tb tiểu cầu đã đc hoạt hoá, những tb này bị bắt giữ bởi macrophage ở lách (thụ thể Fc gắn vào những kháng thể IgG trên bề mặt tb tiểu cầu đã đc hoạt hoá đó như chìa khoá gắn vào ổ khoá vậy. Sau đó nó sẽ kích hoạt các bạch cầu để sinh ra 1 loạt các kháng thể (màu cam). Những kháng thể này lại gắn lên các tiểu cầu khác tạo nên 1 dòng thác: tạo ra kháng thể gắn lên tiểu cầu, tiểu cầu lại bị bắt giữ, bắt giữ rồi sinh kháng thể... Quá trình miễn dịch này xảy ra rất nhanh làm cho số lượng tiểu cầu của BN giảm rất thấp.

## 2. Cơ chế bệnh sinh



Hình này cũng cho biết những thuốc tác động lên cơ chế này ntn:  
 +Corticoid làm ức chế tb lympho tạo ra kháng thể; làm giảm hoạt động của đại thực bào  
 +IVIg (intravenous immune globulin) gắn lên thụ thể của đại thực bào làm cho thụ thể bị che lấp đi ko còn chỗ để gắn kháng thể IgG trên bề mặt tb tiểu cầu nữa

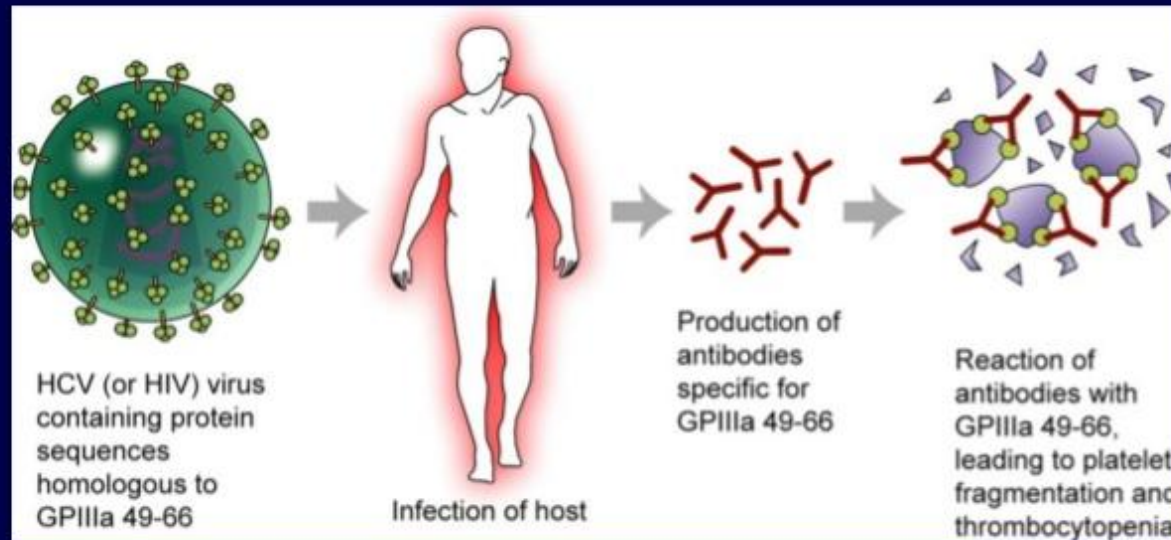
+anti-D (hay anti-Rh) gắn trên màng tb hồng cầu tạo phức hợp KN-KT và sẽ bị bắt giữ bởi ĐTB ở lách, làm ĐTB ko còn chỗ để gắn kháng thể IgG trên bề mặt tb tiểu cầu nữa

Người ta thấy có những đoạn của con siêu vi có cấu trúc phân tử giống với thụ thể trên tiểu cầu (glycoprotein IIIa aa 49-66). Sau nhiễm siêu vi (HCV, HIV) thì cơ thể mình sẽ tạo ra kháng thể để đồng thời chống --> cơ chế bắt chước miễn dịch

## 2. Cơ chế bệnh sinh

chống lại con siêu vi  
luôn cả tiểu cầu

### Molecular Mimicry in ITP



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

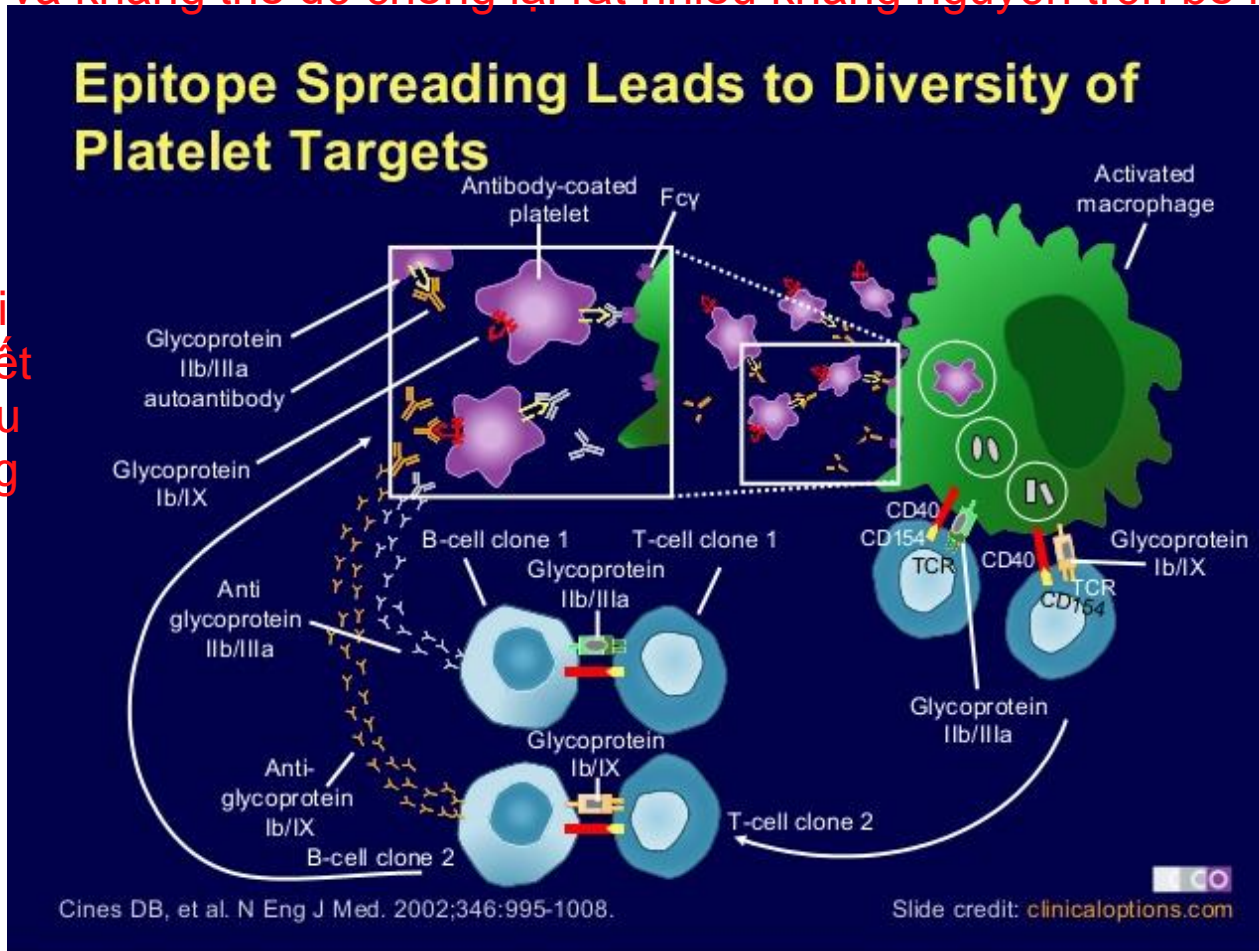
Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

Khi tiểu cầu bị bắt giữ bởi ĐTB --> ĐTB sẽ tiêu hủy tiểu cầu sinh ra các epitope --> epitope trình diện trên tb lympho T thì nó sẽ tạo ra các kháng thể khác để chống lại epitope này . Tức là từ 1 con tiểu cầu thôi mà sinh ra hàng loạt các kháng thể khác.

## 2. Cơ chế bệnh sinh

Người ta cho mình thấy khi khởi phát 1 đáp ứng miễn dịch thì sẽ tạo ra lượng kháng thể rất nhiều và kháng thể đó chống lại rất nhiều kháng nguyên trên bề mặt tiểu cầu. Do đó số lượng

tiểu cầu sẽ giảm rất nhanh. BN vô với mình 1-2 ngày thôi mà xuất huyết rất nhiều, tiểu cầu tụt xuống rất nhanh.



Sự kích hoạt lympho B và T tùy cá thể, tùy đb gen mà nó có dừng lại quá trình hay không => tự hết hay dai dẳng kéo dài. Tuy vẫn ảnh hưởng lên tủy xương vẫn là nguyên nhân ngoại biên, do bộ máy sx tủy xương vẫn bth

## 2. Cơ chế bệnh sinh

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



## 2. Cơ chế bệnh sinh

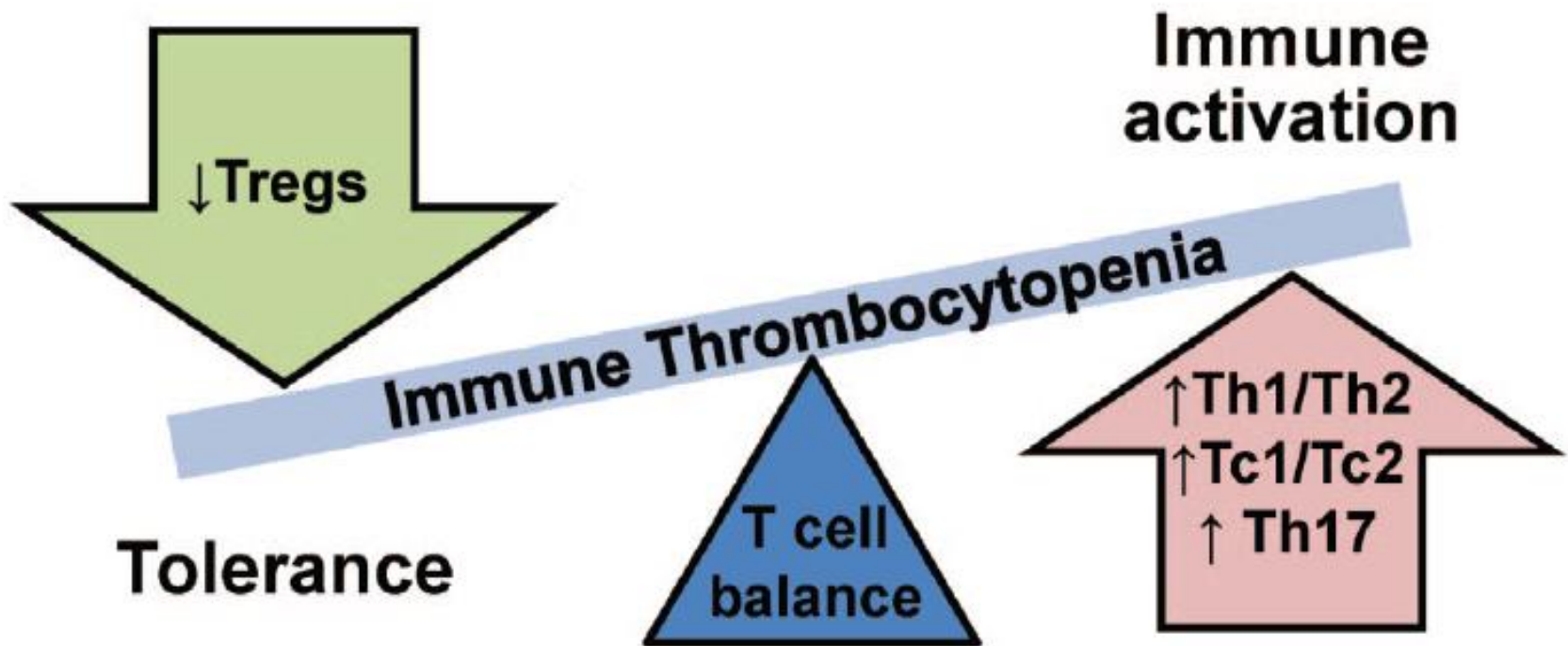


Figure 1. Schematic of shifts in the T-cell balance in ITP.

## 2. Cơ chế bệnh sinh

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



## 2. Cơ chế bệnh sinh

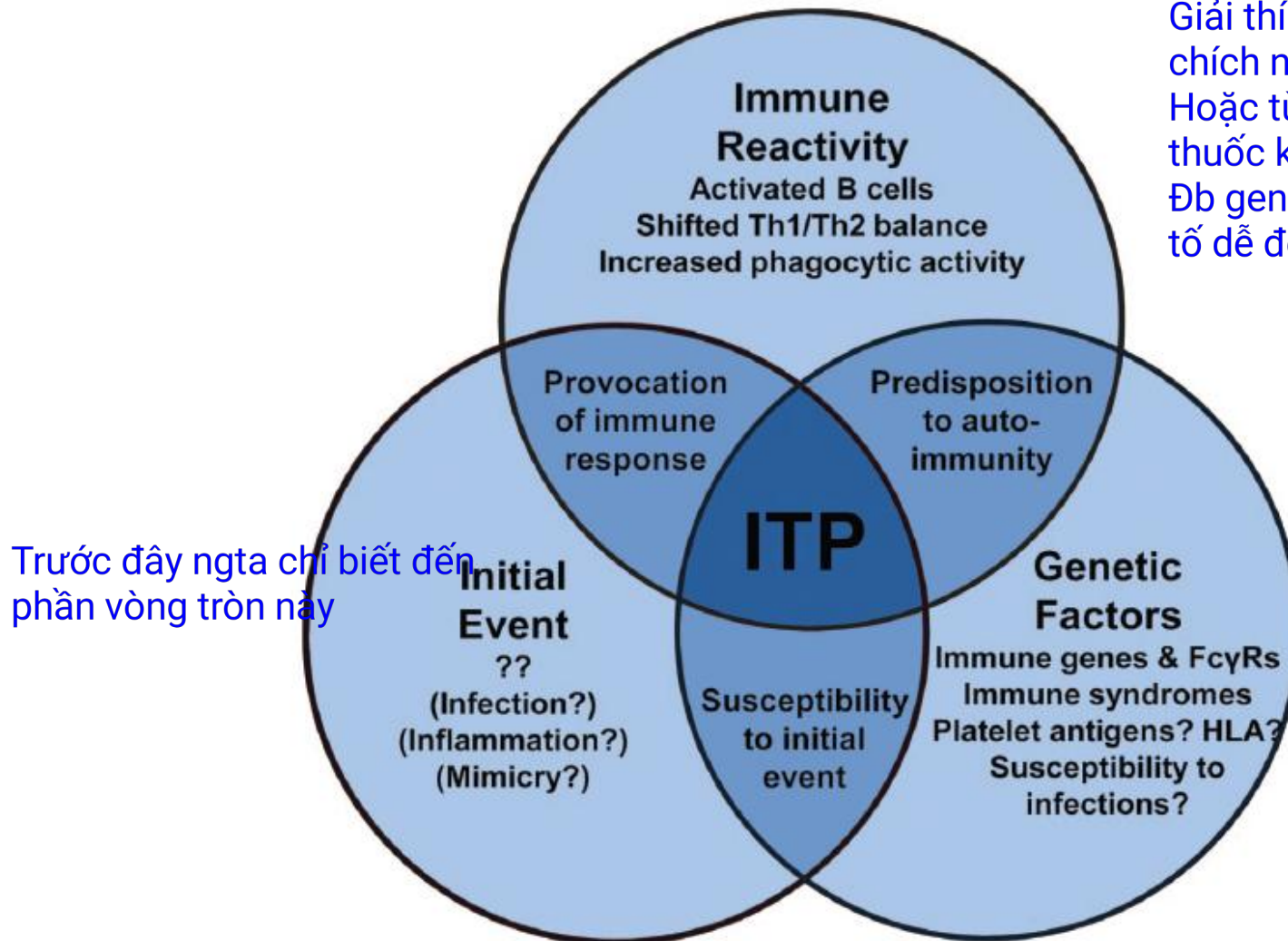


Figure 2. Model of relationship of contributing factors in ITP.

## 2. Cơ chế bệnh sinh

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

Tóm lại cơ chế bệnh sinh của ITP là sự kết hợp của nhiều quá trình khác nhau nhưng trong đó người ta thấy: thứ nhất là có sự hoạt hoá quá mức của hệ thống miễn dịch và với vai trò của lympho B và sự mất cân đối của tb Th1, Th2; thứ hai là sự khởi đầu của 1 yếu tố khởi phát nào đó (nhiễm trùng, viêm tạo miễn dịch bất chức); thứ ba là có 1 yếu tố di truyền nào đó tác động nhưng điều này vẫn còn đang nghiên cứu.

### 3. Chẩn đoán

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

người ta thấy HCV nhiều hơn HBV

BN có các trch về đường tiêu hoá: đau bụng, ợ hơi ợ chua, XHTH...thì mới test Hp

### 3. Chẩn đoán

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

### 3. Chẩn đoán

XH da dạng chấm (<3mm); dạng đốm (purpura); dạng mảng bầm (ecchymosis)  
XH niêm mạc: trẻ nhỏ thì coi XH vòm họng; XH nướu răng, XH niêm mạc mũi, XH niêm mạc mắt

- 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.

Cort uống

Cort thích  
coi thể  
thêm IVIg  
và truyền  
tiểu cầu

- Xuất huyết nặng khi xuất huyết mũi kéo dài, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết tiết niệu, rong kinh. XH niêm kéo dài cũng xếp vào XH nặng

Dùng cả 3

Xuất huyết nội sọ: xuất huyết rất nặng có nguy cơ tử vong cao, tỉ lệ 0,1-0,8% .Thường gặp ở bệnh nhân ITP bị chấn thương đầu và có tiểu cầu  $< 20 \times 10^9/L$ .

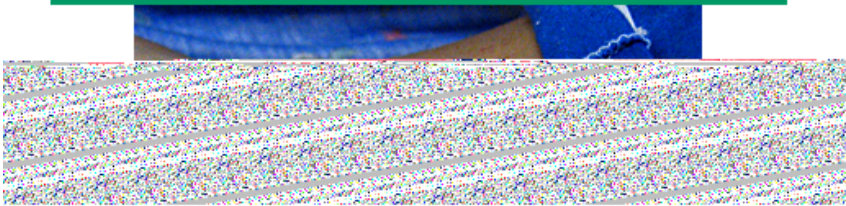
- Dấu hiệu cơ quan còn lại: không thấy gan, lách, hạch to; đôi khi có thể sờ lách mập mé 10%. Nếu có một trong những dấu hiệu bất thường của cơ quan khác, cần chẩn đoán phân biệt nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu

Khám những trch khác kèm theo: có kèm theo HC thiếu máu ko; gan, lách to ko, HC nhiễm trùng ko --> những trch âm tính quan trọng

Nếu BN có kèm thiếu máu thì mức độ thiếu máu và xuất huyết có liên quan với nhau hay ko, nếu ko liên quan mà là 2 trch đồng thời thì nghĩ đến 1 bệnh lý hệ thống, tổn thương nhiều cơ quan chứ ko phải chỉ có giảm tiểu cầu đơn thuần

# 3. Chẩn đoán

Petechiae



Ecchymoses



Courtesy of Leslie Raffini, MD.

UpToDate

Có thể ko XH nếu tiểu cầu giảm nhẹ.

1 BN XHGTCMD có XH cơ khớp thì bắt buộc phải khám thấy những XH da niêm khác, khác với hemophillia (XH cơ khớp đơn thuần)

Để phân biệt XH hay hồng ban thì ta làm nghiệm pháp căng da, khi căng da thì nếu là XH thì đốm đó sẽ ko mất đi, ngược lại hồng ban thì sẽ mất đi.

Ngoài phân biệt với hồng ban thì cần phân biệt với những đốm sắc tố ở da ( là những đốm đã có từ nhỏ tới lớn, ko thay đổi theo thời gian), còn XH thì màu sắc những đốm này sẽ thay đổi theo thời gian.



Trong vòm họng, những chỗ ma sát với núm vú sẽ dễ bị XH

### 3. Chẩn đoán

Có nhiều tiêu chuẩn để phân độ XH trên LS:

- XH tối thiểu: <100 chấm XH or <5 vết bầm nhỏ
- XH nhẹ: >100 chấm XH or >5 vết bầm lớn (>3cm)
- XH trung bình: XH niêm mạc nhưng chưa cần can thiệp ngay
- XH nặng: XH niêm mạc nặng or nghi ngờ XH nội tạng cần phải can thiệp ngay
- XH rất nặng: XH nội sọ



Xh dạng điểm



Xh dạng điểm toàn thân

# 3. Chẩn đoán

Tc < 50k nguy cơ tự xh

Tc < 20k nguy cơ xh nội tạng

Tc < 10k, nguy cơ xh não

Vd bn xh nội tạng mà tiểu cầu > 20k thì phải tìm thêm nn khác

- Xét nghiệm:

- Xét nghiệm ban đầu

- » Công thức máu đầy đủ(CBC),phết máu, hồng cầu lưới, Coombs trực tiếp, định lượng kháng thể miễn dịch.

XH nặng:  $TC < 10 \times 10^9/L$  » 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. **nhưng thiếu máu này phải tương ứng với XH trên LS**

XHGTCMD ở trẻ lứa tuổi rất sớm, kích thước tiểu cầu nhỏ, là bé trai, vàng da, SGMD, bị nhiễm trùng tái đi tái lại --> Wiskott - Aldrich



# 3. Chẩn đoán

## – Xét nghiệm hỗ trợ

- » Chỉ định khi bệnh không đáp ứng điều trị, kéo dài hay mạn tính
- » Các xét nghiệm hỗ trợ thường qui

- **Sàng lọc bệnh tự miễn:** ANA và anti –double –stranded DNA, RA, **Sàng lọc tuyến giáp** (TSH, kháng thể kháng giáp)
- Antiphospholipid antibodies và lupus anticoagulant khi ITP kéo dài, mạn kèm theo nhức đầu hay có huyết khối.
- PCR chẩn đoán EBV, CMV, HIV và parvovirus. **XHGTC** kéo dài or ko đáp ứng điều trị
- 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.

Đối tượng của những bệnh lý cần sàng lọc bệnh tự miễn:

+ thanh thiếu niên

+ điều trị ko đáp ứng trên **LS**

+ có những trch gợi ý (có dấu hiệu của lupus or là bệnh lý khớp)

# 3. Chẩn đoán

XHGTCMD là chẩn đoán loại trừ

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

# 3. Chẩn đoán

- Chẩn đoán phân biệt

Ở trẻ em không khuyến khích làm hết cls loại trừ  
nn thứ phát, do chủ yếu itp ng phát

## 4. Điều trị

- Điều trị ban đầu
  - Điều trị hỗ trợ: hạn chế các hoạt động có thể gây va chạm như chơi thể thao; tránh các thuốc ảnh hưởng cầm máu như aspirin, ibuprofen, kháng viêm non-steroid, không tiêm bắp.
  - Điều trị đặc hiệu
    - » Chỉ định dùng thuốc :
      - Có xuất huyết niêm mạc Tại khoa của chị thì dùng < 20k
      - 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)

Mục tiêu điều trị là đạt đc số lượng tiểu cầu vừa đủ để đảm bảo khả năng đông cầm máu cho BN

Mục tiêu  $TC > 20 \times 10^9/L$  --> đv ITP mạn

## 4. Điều trị

Dựa vào LS để chỉ định điều trị chứ ko dựa vào số lượng tiểu cầu  
VD trên LS chỉ có XH da thì ko điều trị bất kể số lượng tiểu cầu là bn mà chỉ nên theo dõi và chờ đợi vì người ta nhận thấy tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn so với trường hợp sử dụng corticoid uống là như » Các loại thuốc dùng nhau, còn những trường hợp có XH niêm trở lên thì có chỉ định điều trị

- Corticosteroids:

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

Tùy bn mà sử dụng loại cort và liều

# 4. Điều trị

Ivlg chủ yếu gắn vào Fc trên đtb, làm giảm bắt giữ tiểu cầu ở đtb

- Intravenous immunoglobulin (IVIG):

So với corticoid đường TM thì IVlg tác động nhanh hơn, nâng tiểu cầu nhanh hơn.

Đáp ứng ban đầu là 1-3 ngày, đạt đỉnh 2-7 ngày

Hiệu quả 80%

So với corticoid thì vẫn ưu tiên IVlg hơn vì thứ nhất thời gian đáp ứng ngắn hơn, thứ hai là ko có tác dụng phụ nhiều

- 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 ướm (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.

# 4. Điều trị

Vn chỉ mới dùng vài ca, k cần học liều

hiệu quả 70-80%

- 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 (>10g/dL) và Coombs test trước dùng Anti-D. Chọn bệnh nhân có Rh<sup>+</sup>.

## 4. Điều trị

- Truyền tiểu cầu: khi có xuất huyết trầm trọng



# 4. Điều trị

## – Theo dõi

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

-XHGTC cấp tính --> TC  $>50 \times 10^9/L$  thì có thể cho BN XV

-XHGTC mạn tính --> TC  $>20 \times 10^9/L$  thì có thể cho BN XV

-Hẹn tái khám: sau 1-2 tuần --> đánh giá XH trên LS, kiểm tra CTM

-Mỗi tháng trong vòng 6 tháng kế tiếp nếu TC về bình thường --> đánh giá cân nặng, HA, đánh giá XH, kiểm tra CTM

-Ngừng tái khám khi TC ổn định  $>150 \times 10^9/L$  trong 3 tháng liên tiếp

# 4. Điều trị

- Điều trị ITP mạn

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

# 4. Điều trị

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

## 4. Điều trị

Lách là nơi tiêu hủy tiểu cầu, khi cắt lách thì sẽ ko còn nơi tiêu hủy nữa thì BN có thể duy trì số lượng tiểu cầu bình thường. Tuy nhiên lách cũng là nơi tiêu hủy mấy con VR, VK bị ĐTB bắt giữ, khi cắt lách thì hàng rào bảo vệ cơ thể bị mất đi --> nguy cơ nhiễm trùng tăng lên.

Sau khi cắt lách  
BN phải sử dụng  
kháng sinh dự  
phòng nhiễm trùng

- Cắt lách: Chỉ định cắt lách khi có xuất huyết nặng kéo dài dù cho sử dụng thuốc liên tục. Nên cắt lách sau 12 tháng phát bệnh; không cắt lách trẻ dưới 5 tuổi; chọn biện cắt nội soi; Nên chủng ngừa nhiễm trùng có vỏ bọc như ( *pneumococcus*, *haemophilus influenza*, và não mô cầu) và uống PNC trước cắt.
- Điều trị ITP mạn tính kháng trị
  - » Tỉm 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.

## 4. Điều trị

- Tiên lượng: phần lớn những đứa trẻ này hồi phục trong vòng 3-6 tháng và có 20% diễn tiến thành mạn tính
- Những yếu tố làm tăng nguy cơ mạn tính: tuổi khởi phát cao, ko có giảm tiểu cầu nặng lúc mới chẩn đoán, trch diễn tiến từ từ, ko có nhiễm trùng hay chích ngừa trước khi bị ITP.
- Can thiệp sớm ko làm giảm đáng kể khả năng tiến triển thành ITP mạn tính

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

ITP tái phát: đã điều trị rồi mà vài tuần sau số lượng tiểu cầu giảm lại lần nữa --> có thể điều trị lại bằng những thuốc đã đáp ứng lần trc hoặc nếu ko đáp ứng thì phải dùng biện pháp khác

# 4. Điều trị

## Goals of ITP Therapy

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

# 4. Điều trị

## Therapy Options for ITP

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

\*Sufficient data to support recommendation.

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

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



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

First line: cort, ivig và antiD

Còn lại là secondline

0-3 tháng: first line, nếu k đáp ứng và nặng hơn thì secondline

> 12 tháng: secondline

44.00

## 4. Điều trị

Nếu truyền tc thì kiểm tra lại tc sau 1h

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

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

\*Adapted from the International Working Group.<sup>7</sup>

Sau 2-4 ngày mới đáp ứng tăng tiểu cầu =>

không thể chờ đv trường hợp nặng

IVIg nhanh hơn, 1-3 ngày

Đang xh ồ ạt thì phải dùng tiểu cầu luôn

Dựa vào cột này để kiểm tra lại tiểu cầu



# RECOMMENDATIONS- ASH 2011

80% đáp ứng sau 3-6 tháng

Sau ra viện tái khám mỗi 1 tuần, sau đó ổn thì mỗi 2 tuần. Từ khi bn đáp ứng. Theo dõi thêm 3 tháng

## **Case 1: newly diagnosed ITP In children**

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

Nếu bn chích ngừa sởi mũi 1 rồi bị itp thì nó chỉ là nguy cơ chứ k thể nói là nn=> vẫn chích lần 2 (do lợi ích hơn nguy cơ). Đúng ra thì làm xn kháng thể trước xem có đủ kt hông rồi có cần chích nữa k. Nhưng vn thì k làm

# RECOMMENDATIONS-ASH 2011

## **Section 1: ITP in children**

### **Case 1: newly diagnosed ITP in children**

#### **Diagnosis of ITP**

##### **1.1.A. We recommend:**

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

##### **1.1.B. We suggest:**

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

#### **Initial management of ITP**

##### **1.2.A. We recommend:**

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

#### **Initial pharmacologic management of pediatric ITP**

##### **1.3.A. We recommend:**

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

##### **1.3.B. We suggest:**

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

# RECOMMENDATIONS- ASH 2011

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

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

# RECOMMENDATIONS- ASH 2011

## **Case 2: children who are treatment nonresponders**

### **Appropriate second-line treatments for pediatric ITP**

#### **2.1.A. We suggest:**

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

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

#### **2.2.A. We recommend:**

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

#### **2.2.B. We suggest:**

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

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

#### **2.3.A. We recommend:**

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

# RECOMMENDATIONS-ASH 2011

## Case 3: management of MMR-associated ITP

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

# RECOMMENDATIONS- ASH 2011

## Case 3: management of MMR-associated ITP

### 3.1.A. We recommend:

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

# RECOMMENDATIONS- ASH 2011

## **Case 7: treatment of specific forms of secondary ITP**

### **Management of secondary ITP, HCV-associated**

#### **7.1.A. We suggest:**

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

### **Management of secondary ITP, HIV-associated**

#### **7.2.A. We recommend:**

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

### **Management of secondary ITP, *H pylori*-associated**

#### **7.3.A. We recommend:**

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

#### **7.3.B. We suggest:**

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

# RECOMMENDATIONS- ASH 2011

## 8.0. Emergency management of ITP

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



# Tài liệu tham khảo

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