

## CHƯƠNG XII

# XUẤT HUYẾT GIẢM TIÊU CẦU MIỄN DỊCH

TS.BS. Huỳnh Văn Mãn,  
PGS.TS.BS. Nguyễn Tấn Bình

### MỤC TIÊU

1. Mô tả được cơ chế bệnh sinh xuất huyết giảm tiểu cầu (XHGTC) miễn dịch.
2. Mô tả được các đặc điểm lâm sàng và sinh học bệnh XHGTC.
3. Xác định cách chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt bệnh XHGTC miễn dịch.
4. Liệt kê nguyên tắc điều trị XHGTC miễn dịch.

### I. ĐẠI CƯƠNG

#### 1. Định nghĩa và danh pháp

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune Thrombocytopenic Purpura - ITP) là một bệnh lý mắc phải, làm giảm số lượng tiểu cầu lưu hành ở máu ngoại vi (số lượng tiểu cầu máu ngoại vi  $< 150 \times 10^9/L$ ) vì bị phá hủy sớm, do một tự kháng thể (IgG).

- Đặc điểm: giảm tiểu cầu ngoại biên, tùy bình thường và không có sự hiện diện của bệnh lý khác.

- Ở trẻ em khởi phát đột ngột và tự ổn định trong vòng 6 tháng

- Ở người lớn bệnh khởi phát âm thầm và rất hiếm tự hồi phục

- Danh từ xuất huyết giảm tiểu cầu không rõ nguyên do (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) không còn phù hợp vì người ta chứng minh được có sự hiện diện kháng thể chống tiểu cầu. Tên gọi ngày nay là xuất huyết giảm tiểu cầu do nguyên nhân miễn dịch (Immune Thrombocytopenic Purpura) hoặc xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn (Autoimmune Thrombocytopenic Purpura).

#### 2. Lịch sử bệnh Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch

Hypocrate là người đầu tiên mô tả xuất huyết dưới da (XHDD) trên bệnh nhân bị nhiễm trùng. Cuối thế kỷ XVII mới ghi nhận XHDD trên bệnh không nhiễm.

1735, Werholf mô tả thể lâm sàng riêng biệt đầu tiên.

1883, Krauss xác định liên quan XHDD với giảm số lượng tiểu cầu.

1949, Evan và Duane phát hiện tính miễn dịch khi có thiếu máu và giảm tiểu cầu.

1951, Harrington và cộng sự: truyền huyết tương bệnh nhân giảm tiểu cầu gây giảm tiểu cầu ở người bình thường

1972, Mc Millan và cộng sự phát hiện Lymphocyte từ mô lách của bệnh nhân sản xuất tự kháng thể chống tiểu cầu, vị trí là Fab và có kết định bổ thể

1975, IgG là tự kháng thể chống tiểu cầu.

1981, Imbach và cộng sự đã sử dụng immunoglobuline để điều trị.

1987, kỹ thuật phát hiện kháng thể chống tiểu cầu được áp dụng.



## II. DỊCH TỄ HỌC

### Ở trẻ em

Khởi phát đột ngột, thường gặp ở trẻ em khoẻ mạnh, có thể bị nhiễm siêu vi vài tuần trước đó. Xuất hiện bất kỳ độ tuổi, thường nhất là 3 - 5 tuổi, tỉ lệ nam và nữ ngang nhau. Hầu hết là ITP cấp, thường là nhẹ và tự giới hạn. Hơn 70% sẽ tự hồi phục cho dù có hay không điều trị. Tỉ lệ xuất huyết nội sọ khoảng < 1%.

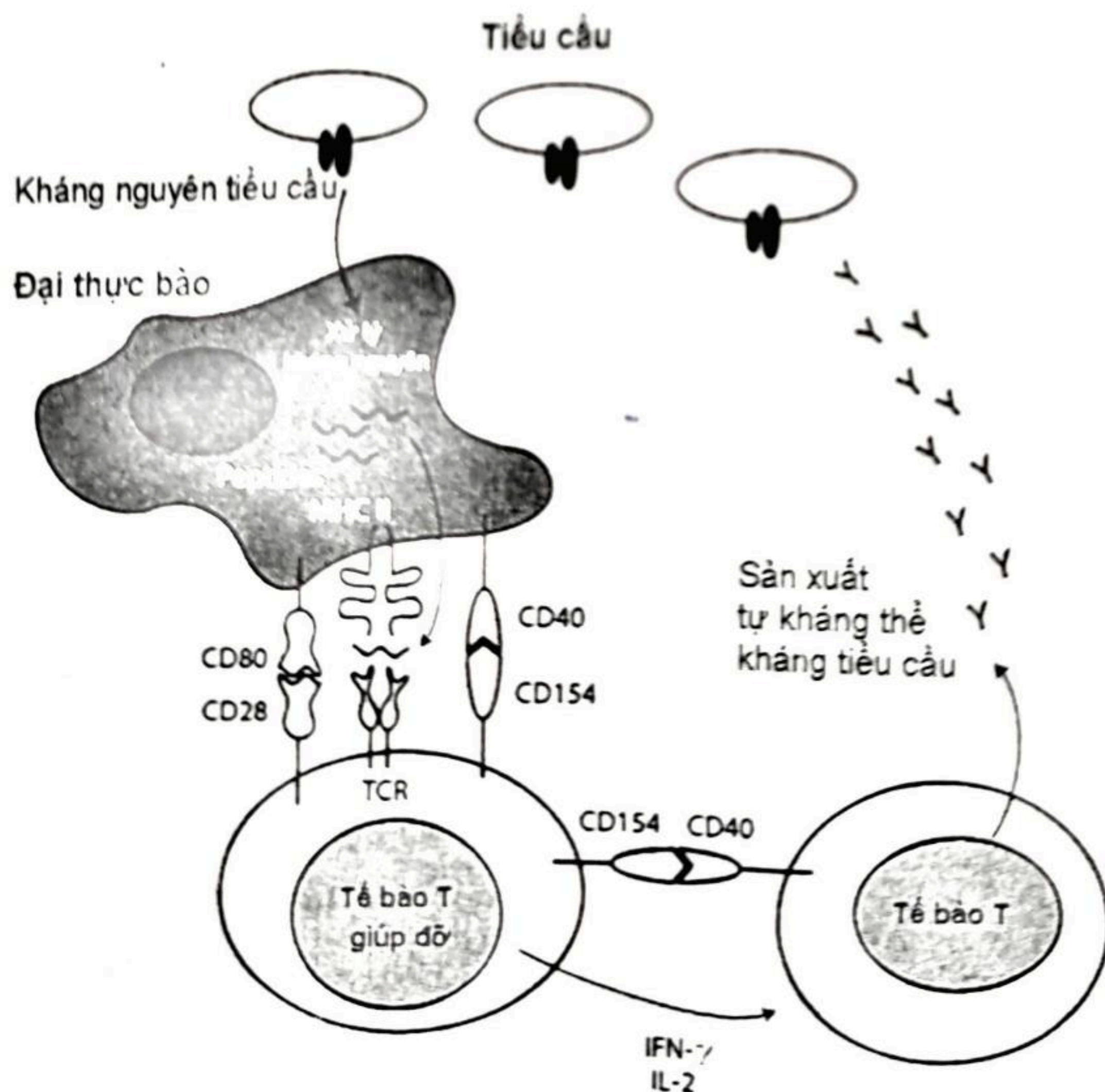
### Ở người lớn

Khởi phát âm thầm, ở bất kỳ độ tuổi, nhưng thường ở nữ 30-40 tuổi. Lui bệnh tự phát chỉ khoảng 2%, tỉ lệ nữ gấp 3 lần nam. Hầu hết chuyển thành mạn tính (> 80%). Trên 60 tuổi ít gặp, cần tìm rõ các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu.

## III. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Sự phá hủy tiểu cầu qua trung gian tự kháng thể IgG. Các tự kháng thể gắn kết với một hay nhiều glycoprotein của màng tiểu cầu qua phần Fab của phân tử kháng thể: GP IIb/IIIa, GP Ib/IX (75%); GP Ia/IIIa, GP IV, GP V (25%). Phức hợp miễn dịch sẽ gắn kết với phần Fc receptor của đại thực bào.

Tiểu cầu bị gắn kháng thể sẽ bị tăng thực bào bởi đại thực bào, có thể bị ly giải qua hệ thống bổ thể. Tự kháng thể có thể làm giảm số lượng mẫu tiểu cầu và ức chế sự trưởng thành của mẫu tiểu cầu trong tủy, ức chế yếu tố sinh mẫu tiểu cầu. Ly giải tiểu cầu qua trung gian lympho T, không qua tự kháng thể.



**Hình 12.1:** Mối liên quan giữa tiểu cầu, tế bào trình diện kháng nguyên (APCs), tế bào T và B trong quá trình sản xuất tự kháng thể kháng tiểu cầu



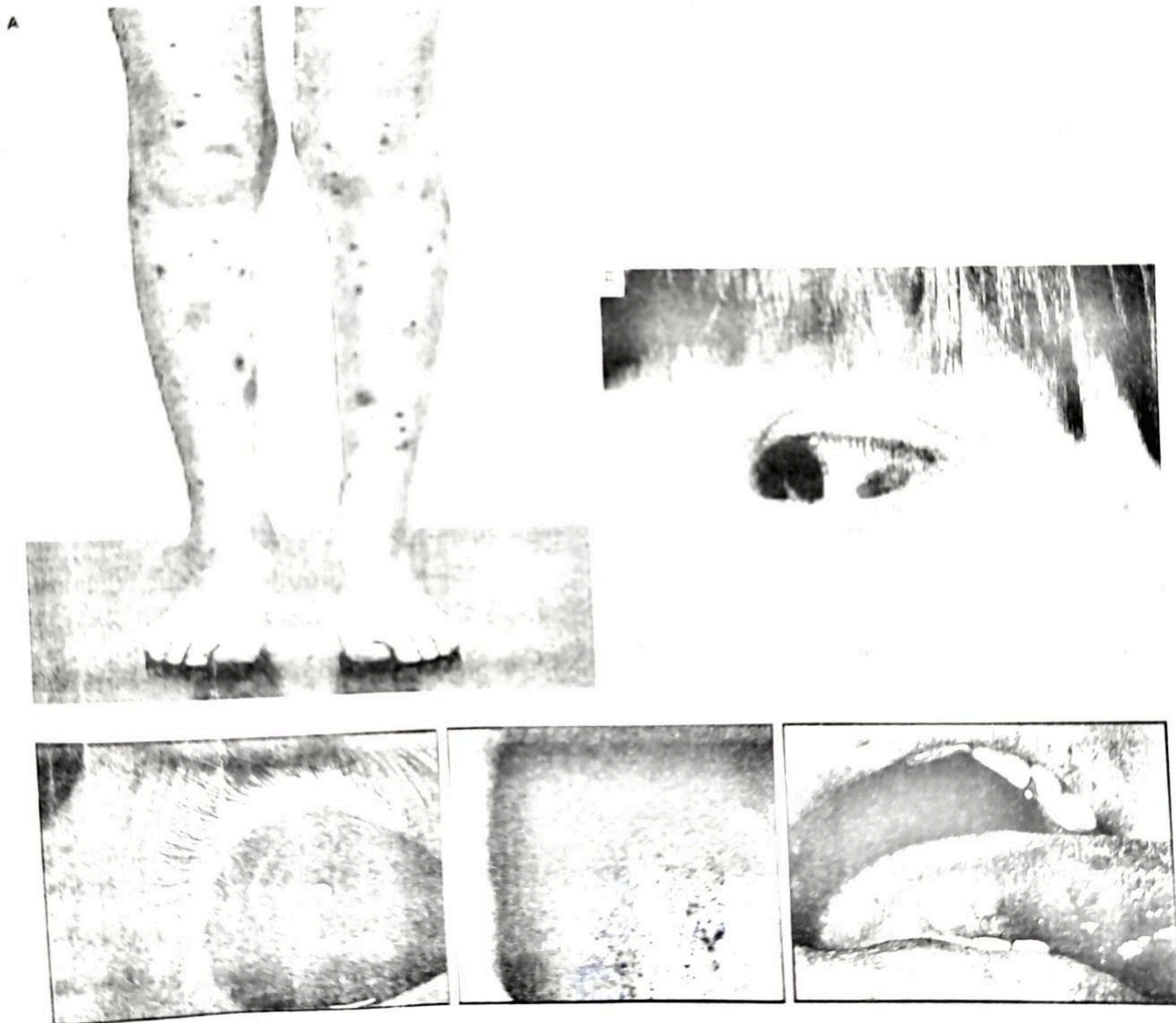
Không tăng Thrombopoietin như giảm tiểu cầu trong suy tủy hay loạn sinh tủy. Kháng nguyên đích thường gặp trên bề mặt tiểu cầu là phức hợp glycoprotein IIb/IIIa. Tiểu cầu có kháng thể trên bề mặt được bắt giữ đa số tại lách.

Cơ chế xuất hiện các tự kháng thể này vẫn chưa được biết. Người ta cho rằng các tự kháng thể này có thể xuất hiện sau khi nhiễm virus vài tuần, và sau đó phản ứng chéo với kháng nguyên tiểu cầu.

#### IV. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ SINH HỌC

##### 1. Lâm sàng

- Hội chứng xuất huyết dưới da và niêm mạc:
  - + Xuất huyết dưới da: không đối xứng, từ ban điểm, bầm tự nhiên hay do va chạm, nhiều lứa tuổi.
  - + Xuất huyết niêm mạc: rong kinh, bóng máu ở miệng, niêm mạc mũi, miệng, amygdal.



Hình 12.2: Hình ảnh xuất huyết



## Bài giảng HUYẾT HỌC LÂM SÀNG

- + Xuất huyết nội tạng: tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết ổ bụng.
- + Xuất huyết não-màng não, đáy mắt, kết mạc.
- Các triệu chứng khác: gan lách hạch không to, không dấu nhiễm trùng.
- Tiền căn: không dùng thuốc ảnh hưởng tiểu cầu trước đó.

### 2. Triệu chứng sinh học

- Huyết đồ: số lượng tiểu cầu giảm phần nhiều  $< 50 \times 10^9/L$  và đơn độc. Dòng hồng cầu và bạch cầu trong giới hạn bình thường, ngoại trừ khi có mất máu rỉ rả, hoặc cấp tính nhiều sẽ biểu hiện thiếu máu.

- Tủy đồ: tủy giàu, dòng hồng cầu và bạch cầu trong giới hạn bình thường. Số lượng mẫu tiểu cầu bình thường hoặc tăng, nhiều mẫu tiểu cầu chưa trưởng thành và trưởng thành lẫn lộn.

Tủy đồ thường quy ở trẻ em hay không cũng là vấn đề còn bàn cãi. Đối với trẻ em có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng điển hình, tủy đồ không cần thiết. Nên kiểm tra tủy khi lâm sàng không điển hình hoặc không đáp ứng với điều trị.

- Đông máu: chỉ cần thiết nếu có nghi ngờ nhiễm trùng, lâm sàng gợi ý có một rối loạn chảy máu do di truyền. PT, aPTT, fibrinogen trong giới hạn bình thường.

Các xét nghiệm khác (thường làm trên lâm sàng): để tìm nguyên nhân thứ phát.

- ANA test, LE cells, anti-ds DNA, VS. *Lupus*
- Coombs trực tiếp âm tính. *tim kháng thể gây nên*
- HIV, anti HCV, anti HBV bình thường *không* (nếu dương tính, có thể là nguyên nhân gây *tăng* giảm tiểu cầu). *máu*
- Chức năng tuyến giáp bình thường.

QT. KT kháng Coag Hf p/ly chèo với glycerol trên PC

- Các xét nghiệm chức năng gan bình thường.

- Huyết thanh chẩn đoán Helicobacter pylori (người lớn).

- Xét nghiệm miễn dịch tiểu cầu (Việt Nam chưa thực hiện được).

## V. CÁC NGUYÊN NHÂN GIẢM TIỂU CẦU DO MIỄN DỊCH CẦN PHÂN BIỆT

Chẩn đoán ITP là chẩn đoán loại trừ

1. Nguyên phát: xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

### 2. Thứ phát

\* Bệnh tự miễn: lupus đỏ hệ thống, hội chứng kháng phospholipid, viêm gan tự miễn, viêm giáp tự miễn.

\* Hội chứng tăng sinh dòng lympho: CLL, Hodgkin lymphoma, large granular lymphocytic leukemia.

\* Nhiễm trùng: HIV, viêm gan C, Helicobacter pylori.

\* Loạn sinh tủy, suy tủy, bạch cầu cấp...

\* Giảm hay không có gammaglobulin máu, thiếu IgA.

\* Thuốc: Quinidine, gold, heparin, penicillin, procainamide, sulfamethoxazole...

### 3. Các nguyên nhân giảm tiểu cầu bẩm sinh

\* Ở trẻ từ vài tuần tuổi đến vài tháng tuổi: hội chứng Wiskott Aldrich, hội chứng Bernard Soulier, những bệnh có tính chất gia đình với lâm sàng không đặc biệt, với giảm tiểu cầu đơn độc.

\* Trẻ lớn: thiếu máu Fanconi, Hội chứng Willebrand's type IIB, những rối loạn tủy xương nghiêm trọng khác như: bạch cầu cấp, suy tủy...

*Ở trẻ em, ITP có thể xảy ra sau 1 đợt nhiễm siêu vi cấp tính.*



## VI. ĐIỀU TRỊ, DIỄN TIẾN, VÀ TIÊN LƯỢNG

### 1. Nguyên tắc điều trị

Vì hầu hết ITP cấp ở trẻ em là tự giới hạn nên việc điều trị nên được cân nhắc. Ở trẻ em chỉ xuất huyết dưới da và SLTC trên  $20.000/\text{mm}^3$ , việc điều trị là chưa cần thiết, với điều kiện phải có sự hiểu biết và theo dõi chặt chẽ của gia đình.

Đối với xuất huyết giảm tiểu cầu ở trẻ em, việc điều trị nhằm nâng số lượng tiểu cầu ở mức an toàn trong khi chờ đợi sự tự lui bệnh hay lui bệnh do thuốc.

Ở những bệnh nhân có triệu chứng nhẹ, số lượng tiểu cầu trên  $50 \times 10^9/\text{L}$  thì không cần điều trị, chỉ cần theo dõi ngoại trú.

Chỉ định nhập viện khi chảy máu nặng hoặc chảy máu nguy hiểm. Khi số lượng tiểu cầu  $< 20 \text{ k/uL}$  hoặc số lượng tiểu cầu từ  $20-30 \text{ k/uL}$  mà có xuất huyết da niêm.

Một số trường hợp khác là như ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao chẳng hạn cao huyết áp, loét dạ dày, phẫu thuật, chấn thương đầu và số lượng tiểu cầu  $< 50 \times 10^9/\text{L}$  thì có chỉ định nhập viện.

### Tác dụng của corticoid

Đối với xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, corticoides làm gia tăng đời sống tiểu cầu bằng cách ức chế hoạt động thực bào và tổng hợp tự kháng thể. Kháng thể anti GP IIb/IIIa giảm đi hoặc không còn ở những bệnh nhân đáp ứng với corticoides trên lâm sàng.

Chúng ức chế phá hủy tiểu cầu trong tủy bởi những đại thực bào tủy làm tăng sản xuất tiểu cầu trong tủy xương.

Tác dụng trên các tế bào máu như là giảm số lượng lymphocytes, eosinophils, monocytes,

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch

basophils trong tuần hoàn. Làm tăng bạch cầu đa nhân, hồng cầu trong hệ tuần hoàn.

Tác dụng phụ: tăng đường huyết, tăng huyết áp, gây teo cơ, loãng xương, hội chứng Cushing.

### Tác dụng của IVIg (Immunoglobulin intravenous)

IVIg là sản phẩm được điều chế từ huyết tương của hàng ngàn người, vô trùng, tinh khiết, hơn 95% là IgG. IVIg được xem là điều trị hiệu quả trong ITP vào 1981.

IVIg làm tăng lượng tiểu cầu hơn 80% trường hợp ở trẻ em và cũng được cho là tăng nhanh lượng tiểu cầu hơn corticoides hoặc không điều trị. Hiệu quả của IVIg kéo dài từ 2 tuần đến 3 tháng. Nếu tiểu cầu còn thấp, có thể lặp lại liệu điều trị.

Cơ chế tác dụng của IVIg đối với ITP vẫn chưa rõ ràng, có thể do các cơ chế sau:

- Gắn kết Fc gamma receptor của đại thực bào là cơ chế hàng đầu của IVIg.
- Điều hòa hệ thống bổ thể.
- Điều hòa đáp ứng miễn dịch.
- Ức chế các chất trung gian gây viêm như cytokin, chemocytokin...
- Chứa các kháng thể anti idiotypic, ức chế kháng thể kháng tiểu cầu.
- Có thể tăng loại bỏ kháng thể kháng tiểu cầu.

### 2. Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu cấp ở trẻ em

#### a. Điều trị khẩn cấp

Chỉ định

- Chảy máu nặng: xuất huyết tiêu hoá, tiết niệu...
- Chảy máu nguy hiểm: xuất huyết não – màng não.



## Bài giảng HUYẾT HỌC LÂM SÀNG

- Số lượng tiểu cầu  $< 20.000/\text{mm}^3$ .

Thuốc điều trị:

(1): Truyền tiểu cầu đậm đặc cùng nhóm.

(2): Methylprednisolone: 30 mg/kg/ngày x 3 ngày.

(3) IVIg: 1 g/kg/ngày x 2 ngày.

± Corticoid 4 mg/kg/ngày (Ngày 1 – Ngày 7) giảm liều dần.

### b. Điều trị nhập viện

- Số lượng tiểu cầu:  $< 20.000/\text{mm}^3$

1. Prednison 4 mg/kg/ngày x 7 ngày, giảm liều dần ngưng sau 28 ngày.

2. Hoặc: IVIg - 1 g/kg/ngày x 2 ngày.

- Số lượng tiểu cầu 20 – 30.000/ $\text{mm}^3$  + Xuất huyết dưới da, niêm mạc:

Prednison 2 mg/kg/ngày (tối đa 28 ngày, giảm ngay khi số lượng tiểu cầu  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ).

- Số lượng tiểu cầu  $> 30.000/\text{mm}^3$ : Không điều trị, theo dõi nếu số lượng tiểu cầu  $< 20.000/\text{mm}^3$  hoặc xuất huyết nhiều hơn, xuất huyết niêm mạc thì cho nhập viện điều trị.

### 3. Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu cấp ở người lớn

#### a. Nhập viện và điều trị khẩn cấp

Chỉ định:

- Chảy máu nặng: xuất huyết tiêu hoá, tiết niệu...

- Chảy máu nguy hiểm: xuất huyết não – màng não.

- Số lượng tiểu cầu  $< 5000/\text{mm}^3$

Thuốc điều trị:

(1) Truyền TCĐĐ cùng nhóm.

(2) Methyl Prednisolone: 1-2 g/ngày x 3 ngày.

(3) IVIg: 1 g/kg/ngày x 2 ngày, TT liên tục trong 48 giờ.

(4) Kết hợp cả hai (2) + (3).

(5) Yếu tố VIIa tái tổ hợp được chỉ định khi không kiểm soát được tình trạng chảy máu.

### b. Điều trị nhập viện

- Số lượng tiểu cầu:  $< 20.000/\text{mm}^3$ :

1. Prednison 1 mg/kg/ngày x 4-6 tuần giảm liều dần khi bệnh nhân có đáp ứng, duy trì để đảm bảo số lượng tiểu cầu an toàn ( $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ) với liều prednisone 10-15 mg/ngày, ít có tác dụng phụ của thuốc.

2. Cân nhắc việc dùng IVIg và Methylprednisolone

- Số lượng tiểu cầu: 20.000 – 30.000/ $\text{mm}^3$  + xuất huyết dưới da, niêm mạc thì dùng Prednison 1 mg/kg/ngày (tối đa 6 tuần, giảm ngay khi SLTT  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ).

- Số lượng tiểu cầu  $> 30.000/\text{mm}^3$ : không điều trị, theo dõi nếu số lượng tiểu cầu  $< 20.000/\text{mm}^3$  hoặc xuất huyết nhiều hơn, xuất huyết niêm mạc thì cho nhập viện điều trị.

### 4. Các phương pháp điều trị khác khi thất bại corticoid

4.1. Anti D 75  $\mu\text{g/kg/ngày}$  dùng từng đợt.

4.2. Cắt lách

Chỉ định

- Thất bại với các bước điều trị trên, không thể duy trì số lượng tiểu cầu ở mức an toàn.

- Không có điều kiện trị liệu hoặc nhiều biến chứng phiền toái.

- Quá nhiều độc tính của thuốc.

- Tuổi  $> 5$ .



+ Chuẩn bị trước cắt lách:

- Chích ngừa Streptococcus Pneumonia, Hemophilus Influenza, Meningococcus ít nhất trước cắt lách 2 tuần.
- Cố gắng tăng tiểu cầu  $> 50.000/\text{mm}^3$  ngay trước khi mổ (truyền tiểu cầu đậm đặc, Methylprednison, IVIgG).

- + Phòng ngừa sau cắt lách: PNC V 400.000 đơn vị (uống).
- + Nhập viện điều trị kháng sinh tĩnh mạch ngay khi sốt  $> 38^{\circ}\text{C}$ .
- + Theo dõi sau cắt lách: mỗi tuần trong tháng đầu, mỗi tháng trong ba tháng kế tiếp, mỗi ba tháng trong 1 năm kế tiếp, mỗi 6 tháng cho đủ 5 năm.

**4.3. Điều trị tận diệt *Helicobacter Pylori* (HP)** bằng Clarithromycin + Amoxicycline + Omeprazole nếu huyết thanh chẩn đoán HP (IgM và IgG) kết quả dương tính.

**4.4. Danazol:** 200 mg x 4 lần/ngày x 6 tháng, nếu có đáp ứng dùng ít nhất trong 1 năm, giảm liều 200 mg mỗi 1 tháng.

**4.5. Rituximab:** 375  $\text{mg}/\text{m}^2$  tiêm mạch mỗi tuần x 4 tuần. Đáp ứng từ tuần lễ thứ 3 và ti lệ lui bệnh 1/3 các trường hợp.

**4.6. Cyclophosphamid:** 150 mg/ngày x 8 tuần, nếu có đáp ứng có thể dùng cho đủ 3 tháng và giảm liều dần.

**4.7. Azathioprin:** 150 mg/ngày x 3-6 tháng, theo dõi số lượng bạch cầu. Nếu có đáp ứng bệnh nhân được tiếp tục điều trị từ 16-18 tháng, sau đó mới giảm liều dần.

**4.8. Cyclosporine:** 1,25-2,5 mg/kg chia 2 lần mỗi ngày (tổng liều 2,5-5 mg/kg/ngày).

#### 4.9. Các phương pháp đang thử nghiệm

- Ghép tế bào gốc.
- AMG 531, Eltrompag (thể hệ 2, đồng vận receptor TPO): tác dụng kích thích sinh tiểu cầu, đang thử nghiệm phase 3.
- R788 (inhibitor of Syk kinase): ức chế sự sản xuất tự kháng thể cũng như tín hiệu Fc gamma R, đang thử nghiệm phase 2.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cines DB, Cuker A, Semple JW. (2014), Pathogenesis of immune thrombocytopenia, *Presse Med*, 43: 49-59.
2. Cooper N. (2014), A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach?, *Br J Haematol*, 165(6): 756-767.
3. Kuter DJ. (2015), Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy, *Oncology* (Williston Park), 29(4): 282-294.
4. Lo E, Deane S. (2014), Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia, *Autoimmun Rev*, 13(4-5): 577-583.
5. Maher GM. (2014), Immune thrombocytopenia, *S D Med*, 67(10): 415-417.