



XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM

Đối tượng sinh viên Y6- 2019

BM NHI- ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH
TS.BS ĐÀO THỊ THANH AN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

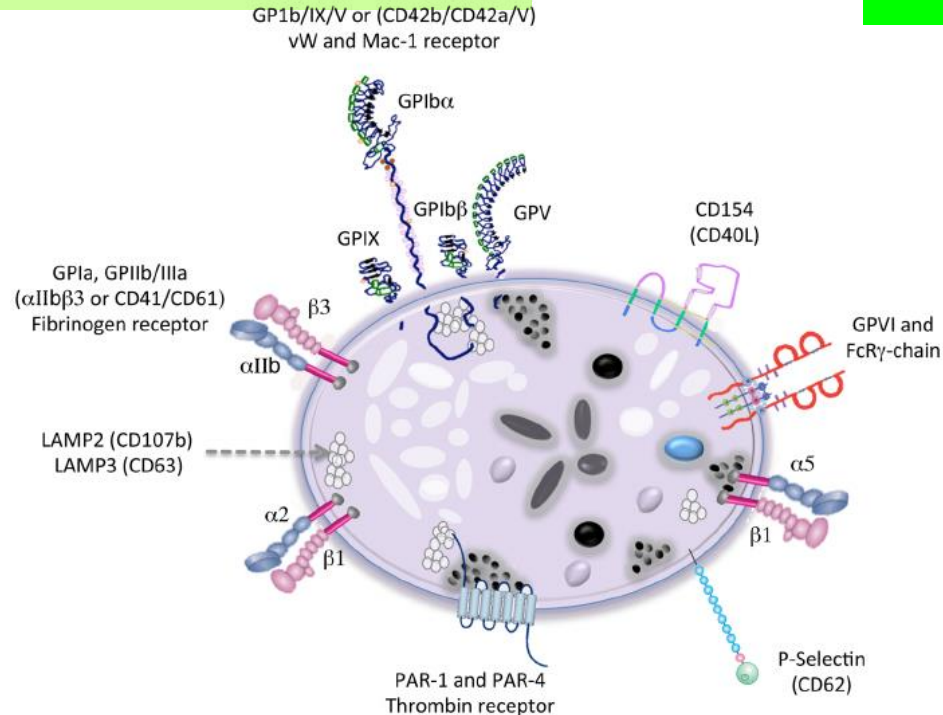
1. Biết cách nhận biết và chẩn đoán bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch
2. Áp dụng phân tích các xét nghiệm cận lâm sàng chẩn đoán bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.
3. Biết các thuốc dùng điều trị bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch và cơ chế tác dụng của thuốc.
4. Áp dụng điều trị bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mới chẩn đoán.
5. Áp dụng theo dõi và tiên lượng bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch

giảm chất lượng tiểu cầu
giảm Receptor
GP1b -> Bernard-Soulier
GP 2b/3a -> Glanzmann

SƠ LƯỢC VỀ TIỂU CẦU

- ▶ Là TB máu nhỏ nhất, không nhân
- ▶ Đờn sống: 8-10 ngày, Số lượng: $150-450 \times 10^9/L$

- ▶ SX: Tủy xương -> phá huỷ: hệ võng nội mô
- ▶ Chức năng tiểu cầu:



- ▶ Kết dính vào tế bào nội mạc qua thụ thể nối với Von Willebrand
- ▶ Phóng thích các yếu tố co mạch: ADP, serotonin, fibrinogen, thromboxan A₂ → co mạch và tăng kết tụ TC
- ▶ Kết nối với các tiểu cầu từ nơi khác đến
- ▶ Phóng thích **yếu tố III tiểu cầu** kích hoạt dây chuyền đông máu

ĐỊNH NGHĨA

- Bệnh do Werlhof mô tả đầu tiên năm 1735, nên bệnh này còn có tên Werlhof
- Idiopathic thrombocytopenic purpura: ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn
- Hiện nay gọi là Immune thrombocytopenia: xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch vì nhiều trường hợp giảm tiểu cầu mà không có ban xuất huyết
- XHGTC được điều hoà bởi kháng thể kháng tiểu cầu dẫn đến phá hủy tiểu cầu và ức chế sự sản xuất tiểu cầu.
cơ chế kháng thể kháng tiểu cầu: phá hủy tiểu cầu và ức chế sản xuất

ĐỊNH NGHĨA

XH đột ngột - cơ địa khowre mạnh - có tiểu cầu <100K, đơn độc, đa số lành tính và tự giới hạn

- **ITP tiên phát (primary ITP):** khi không xác định được các nguyên nhân gây bệnh hay bệnh đi kèm.
 - XHGTCMD mới mắc (newly diagnosed ITP): tiểu cầu <100, x10⁹-/L trong vòng 3 tháng **từ khi chẩn đoán.**
 - XHGTCMD kéo dài (persistent ITP): tiểu cầu <100, x10⁹-/L từ 3 tháng đến 12 tháng từ khi khởi phát.
 - XHGTCMD mạn tính (chronic ITP): tiểu cầu <100, x10⁹-/L kéo dài trên 12 tháng. *tính từ khi chẩn đoán*
- **ITP thứ phát (secondary ITP):** là giảm tiểu cầu miễn dịch xuất hiện trong các bệnh cảnh
 - Nhiễm HIV, HCV, H pylori
 - Suy giảm miễn dịch
 - Bệnh tự miễn
 - Lymphoproliferative, CLL
 - Chủng ngừa: MMR, Varicella, hepatitis A, dTap

*Tự miễn: SLE, Viêm giáp..
nhiễm trùng: virus (HCV HIV HP)
ác tính: CLL
vaccin*

ĐỊNH NGHĨA

ITP tiên phát (primary ITP) 80%

và ITP thứ phát (secondary ITP)

20% phần lớn thứ phát là SLE 5%, APS antiphospholipid syndrome 2%

ITP tiên phát: không xác định nguyên nhân gây bệnh hoặc bệnh đi kèm

thường tự phát và hết trong 3 tháng, một số kéo dài tái phát, gây khó khăn điều trị phổ biến nhất ở trẻ em

ITP thứ phát: sau bệnh miễn dịch xuất hiện trong bệnh cảnh thuốc, lupus HIV...

**PRIMARY
80%**

SLE 5%

APS 2%

CVID 1%

CLL 2%

Evan's 2%

ALPS, post-tx 1%

HIV 1%

Hep C 2%

H. pylori 1%

Post vaccine 1%

Misc. systemic
infection 2%

vừa XHGTC vừa tán
huyết do MD

TE thường gặp ITP tiên phát, nên loại trừ thứ phát bằng lâm sàng, không làm CLS để loại trừ.

NL thường gặp thứ phát nhiều hơn.

ITP là bệnh xuất huyết thường gặp nhất ở TE, kể đến là Thalassemia.

Cines DB The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood 2009;113:6511-21

DỊCH TỄ

1st ITP
2nd Thalas

- Đây là bệnh lý xuất huyết **thường gặp nhất** ở trẻ em
- Tuổi: đỉnh cao nhất là **2-6 tuổi**, kể là tuổi thiếu niên.
- Giới : trẻ nhỏ thì **nam** ưu thế hơn **nữ**, trẻ dậy thì và người lớn thì **nữ** ưu thế hơn nam
- Mùa: đỉnh cao vào **mùa xuân và đầu mùa hè**, phù hợp với mùa cao điểm bệnh lý **nhiễm siêu vi**.

thường gặp nhất

2-6 tuổi

nam > nữ, dậy thì thì ngược lại (do càng lớn -> nguyên nhân thứ phát tăng, nữ sẽ bị nhiều tự miễn hơn nam)

mùa xuân + hè (nhiễm siêu vi) -> dễ tạo miễn dịch

VN thì quanh năm

CƠ CHẾ BỆNH SINH

- Sự phá hủy tiểu cầu ngoại biên: do tự kháng thể (thường là autoantibody IgG) gắn lên các thụ thể TC: GPIIbIIIa, GPIb-GPIX, và GPIaIIa
- Rối loạn mẫu tiểu cầu:
- Sự hoạt động của tế bào T:

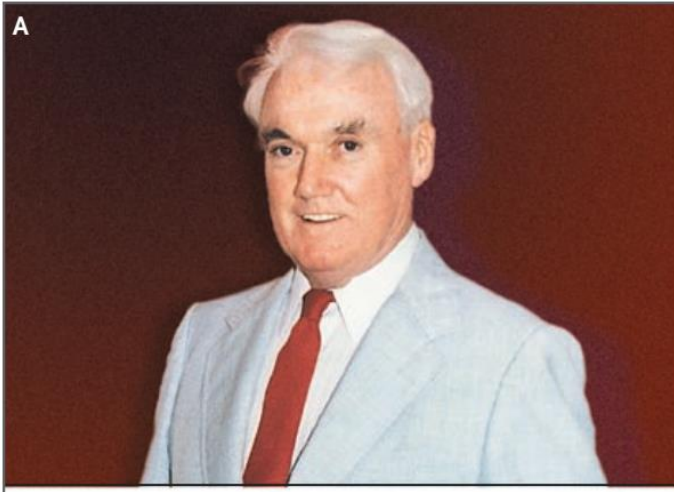
1. Phá hủy TC ngoại biên: tự kháng thể bám lên thụ thể tiểu cầu, thường là GPIIbIIIa, sau đó Phức hợp Kháng thể/ tiểu cầu bị bắt ở lách

2. Rối loạn mẫu tiểu cầu: do kháng thể ức chế mẫu tiểu cầu trong tủy xương hoặc do lympho CD8 ức chế trong tủy xương

3. Sự hoạt động của TB T: T CD4 được hoạt hóa qua tiếp xúc với các TB APC (Kháng nguyên này là protein của màng tiểu cầu) -> lympho T bộc lộ CD 40 ligand -> hoạt hóa phóng ra cytokines, kích hoạt TB B làm tăng sản xuất kháng thể chống protein màng tiểu cầu

CƠ CHẾ BỆNH SINH

Sự phá hủy tiểu cầu do tự kháng thể

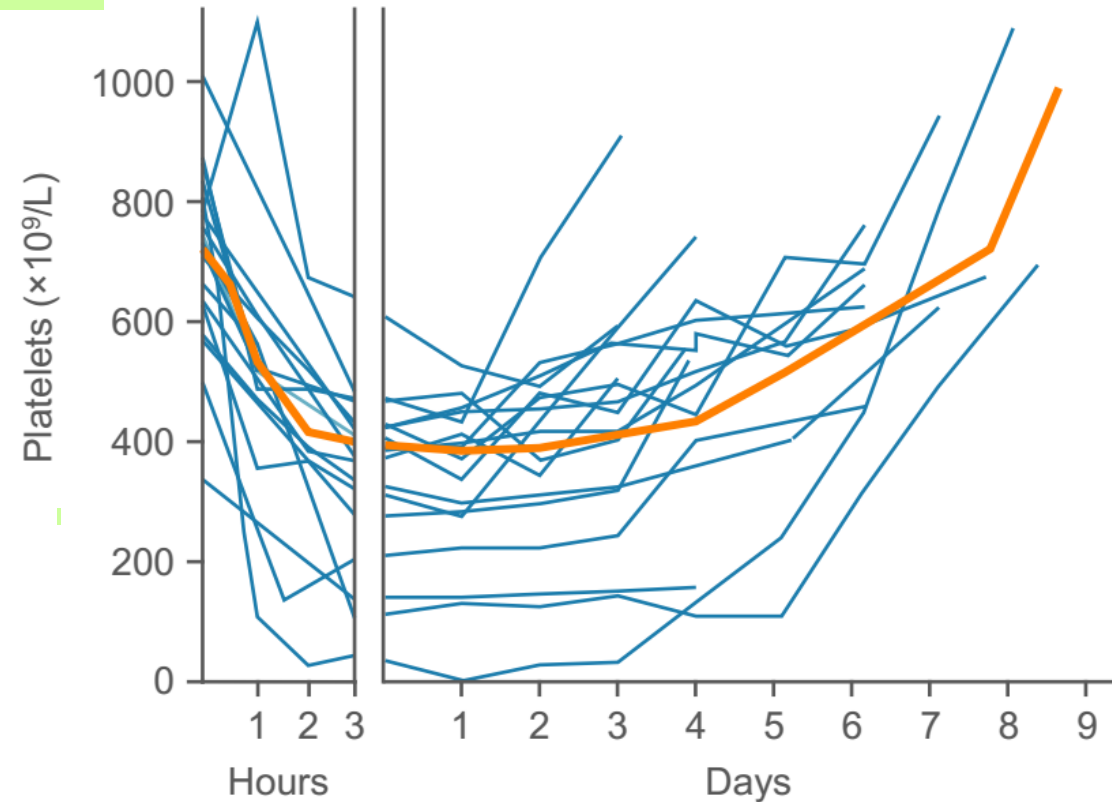


The Harrington–Hollingsworth Experiment.

In the summer of 1950, two hematology fellows working at the Barnes Hospital in St. Louis

thí nghiệm: lấy 500mL máu của BN ITP, truyền vào chính mình --> tiểu cầu của ông giảm nặng (biểu hiện co giật) nhưng đến ngày 5 thì Số lượng hồi phục, và thử nghiệm cho nhân viên tương tự --> gợi ý có kháng thể bất thường

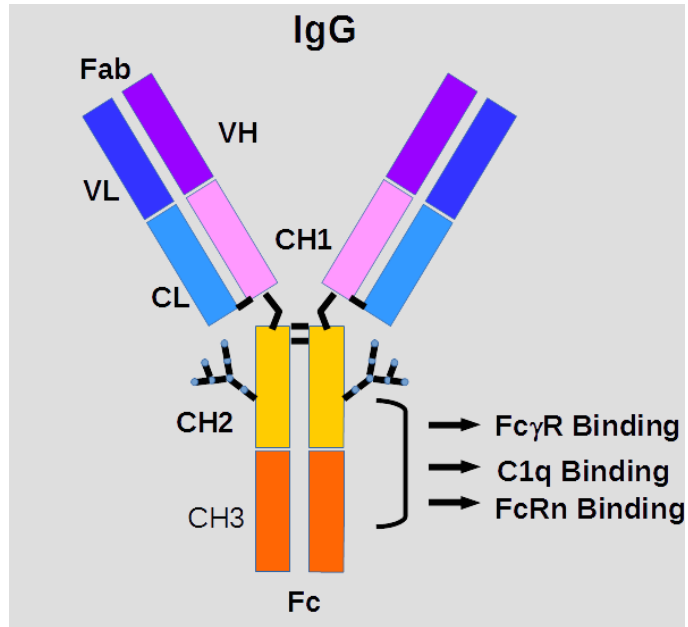
Antiplatelet antibodies: 1951¹



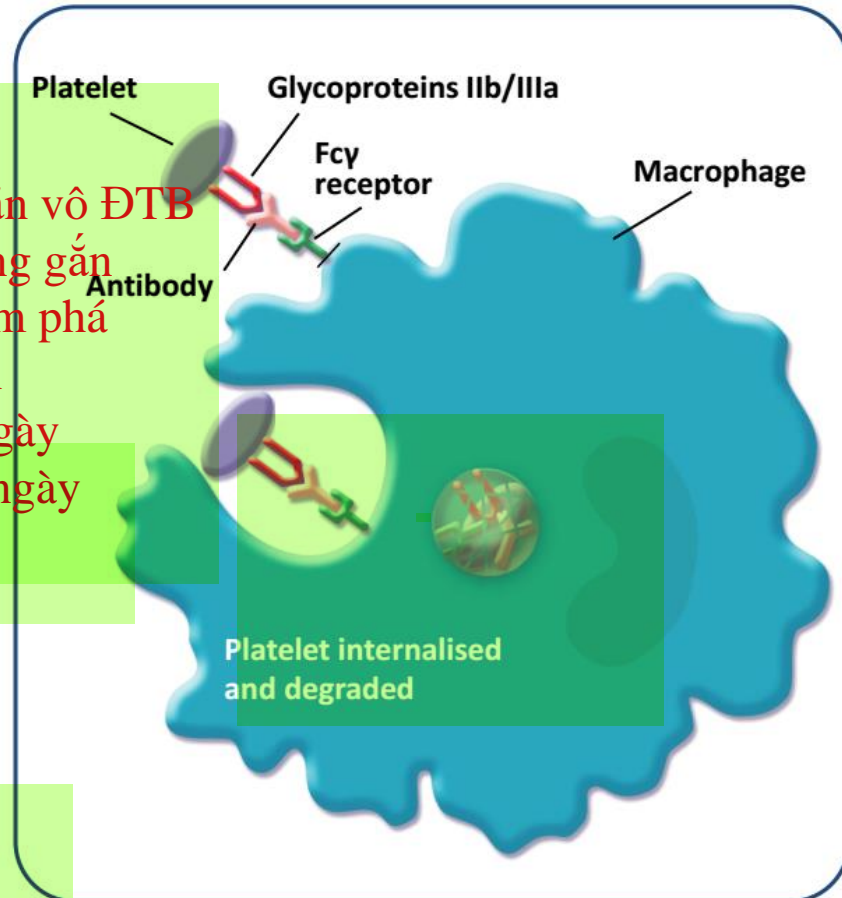
CƠ CHẾ BỆNH SINH

Sự phá hủy tiểu cầu do tự kháng thể

Fc bám bởi ĐTB ở lách => phá hủy tiểu cầu



ứng dụng: IVIG gắn vào ĐTB làm cho ĐTB không gắn với tiểu cầu -> giảm phá hủy tiểu cầu ở lách
tác dụng sau 1-3 ngày
đỉnh tác dụng 2-7 ngày



Nồng độ kháng thể gia tăng trong ITP:

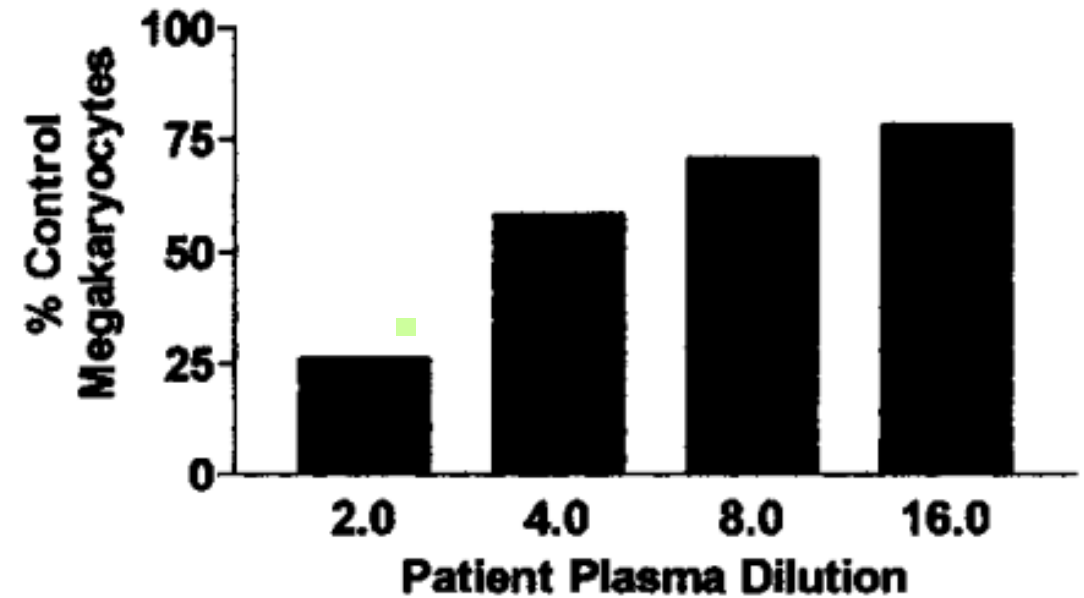
- IgG
- Fcγ receptors
- Glycoproteins: IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa

CƠ CHẾ BỆNH SINH

Rối loạn mẫu tiểu cầu:

Thí nghiệm in vitro cho thấy sự ức chế mẫu tiểu cầu bởi plasma bệnh nhân ITP

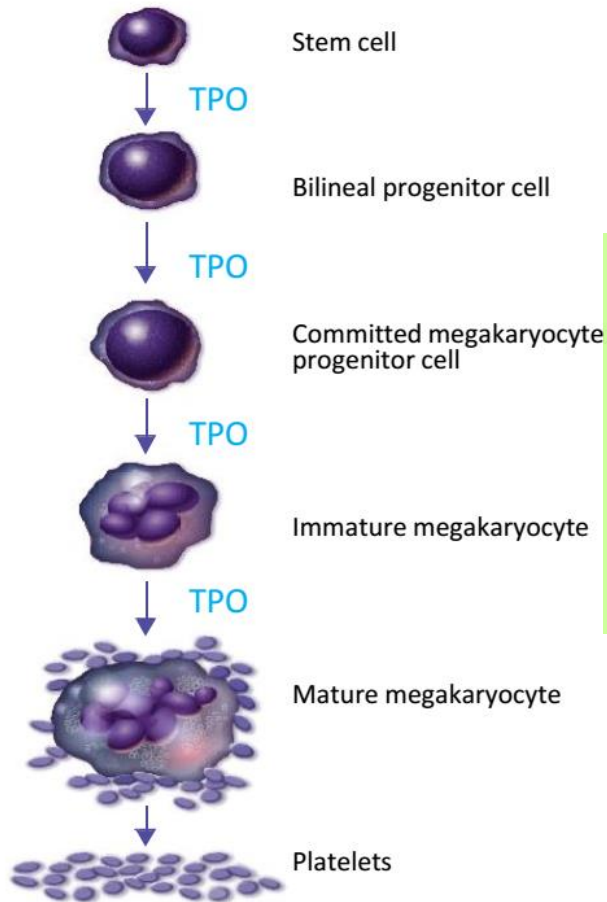
Kháng thể, độc tính tế bào, và cytokines xuất phát từ tế bào miễn dịch đã gây rối loạn mẫu tiểu cầu. Đời sống tiểu cầu giảm còn 2-3 ngày



kháng thể, độc tính tế bào + cytokine từ TB miễn dịch -> ức chế RL mẫu TC -> đời sống tiểu cầu còn 2-3 ngày

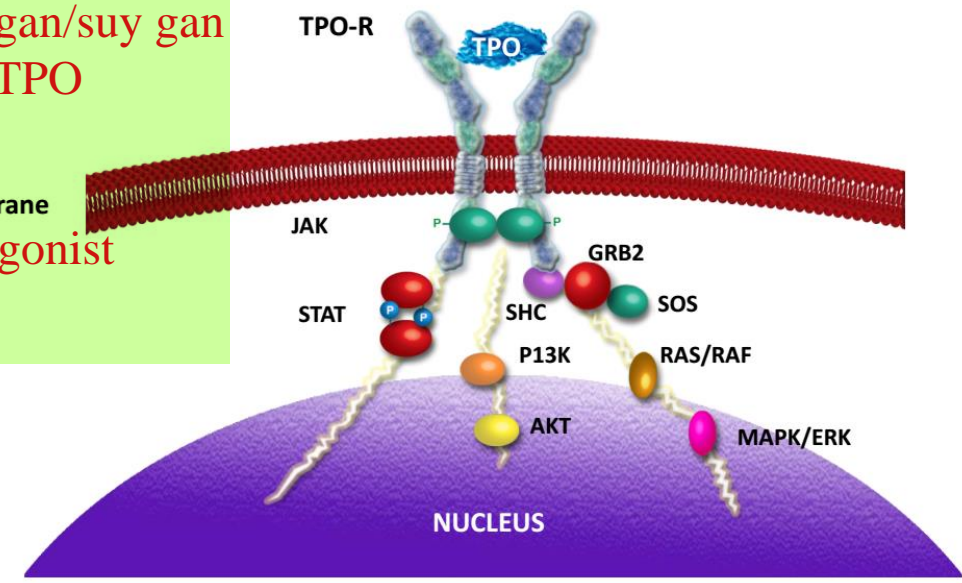
CƠ CHẾ BỆNH SINH

TPO and platelet levels in ITP



TPO được sản xuất ở gan liên tục ảnh hưởng sự tăng trưởng, phát triển của mẫu tiểu cầu, kích thích sản xuất tiểu cầu

ứng dụng: BN xơ gan/suy gan
-> giảm tổng hợp TPO
-> giảm tiểu cầu
ứng dụng 2 dùng thuốc TPO agonist
tăng SL tiểu cầu



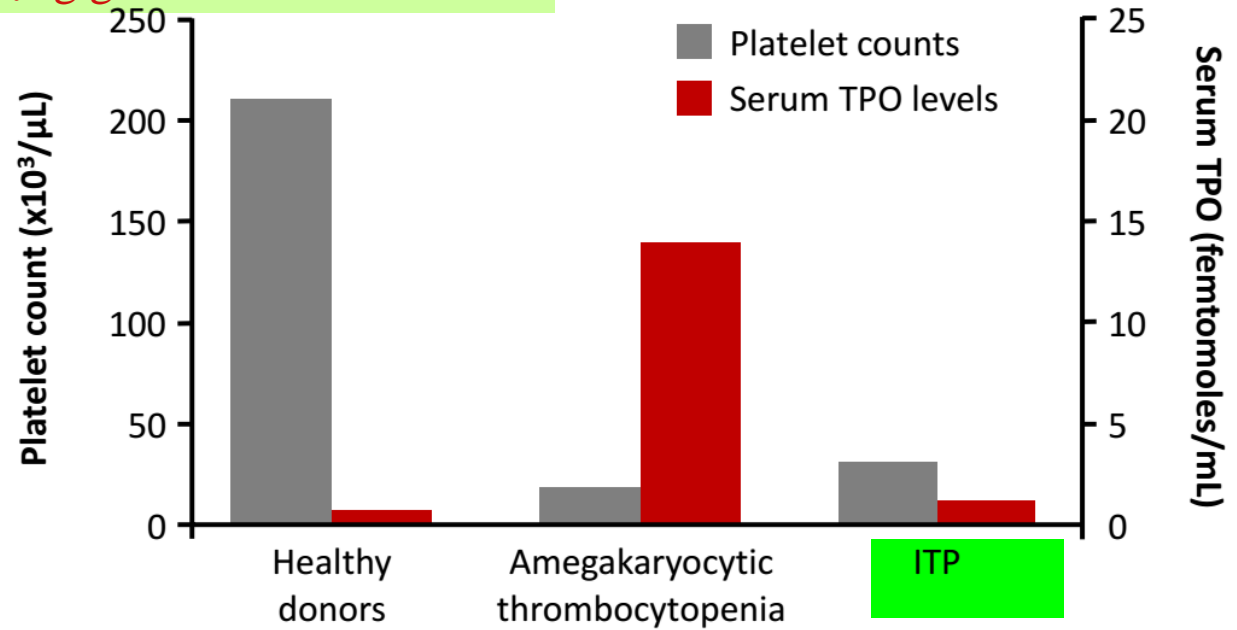
CƠ CHẾ BỆNH SINH

TPO and platelet levels in ITP

TPO trong ITP cũng giảm -> chứng tỏ có hiện tượng giảm sản xuất PLT

TPO tăng khi đáp ứng với tình trạng giảm tiểu cầu và kích thích sản xuất tiểu cầu.

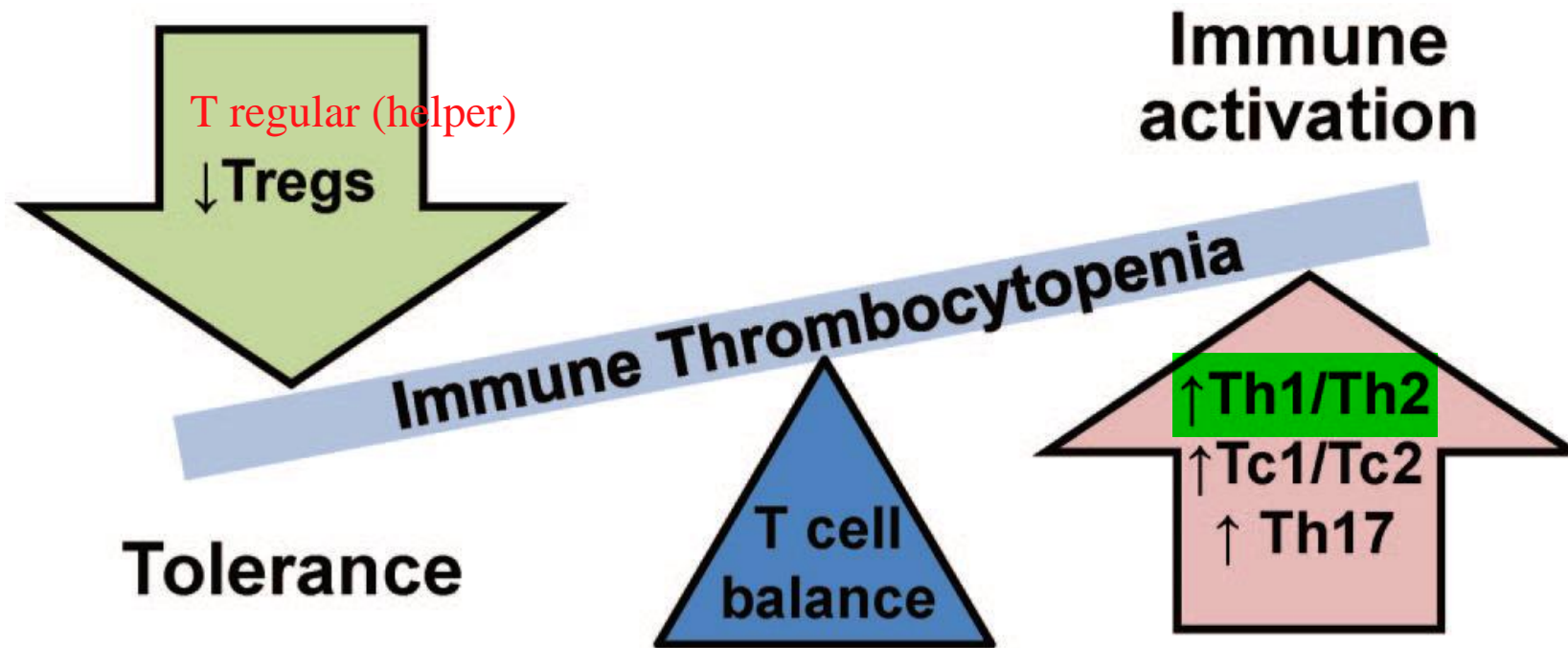
Ở bệnh nhân ITP, TPO ở mức thấp không tương ứng với sự giảm tiểu cầu và do vậy dẫn đến sản xuất tiểu cầu không đầy đủ.



trong ITP cũng có tăng TPO nhưng không đủ -> vẫn giảm PLT
nếu suy tủy: PLT giảm giảm --> TPO tăng cao

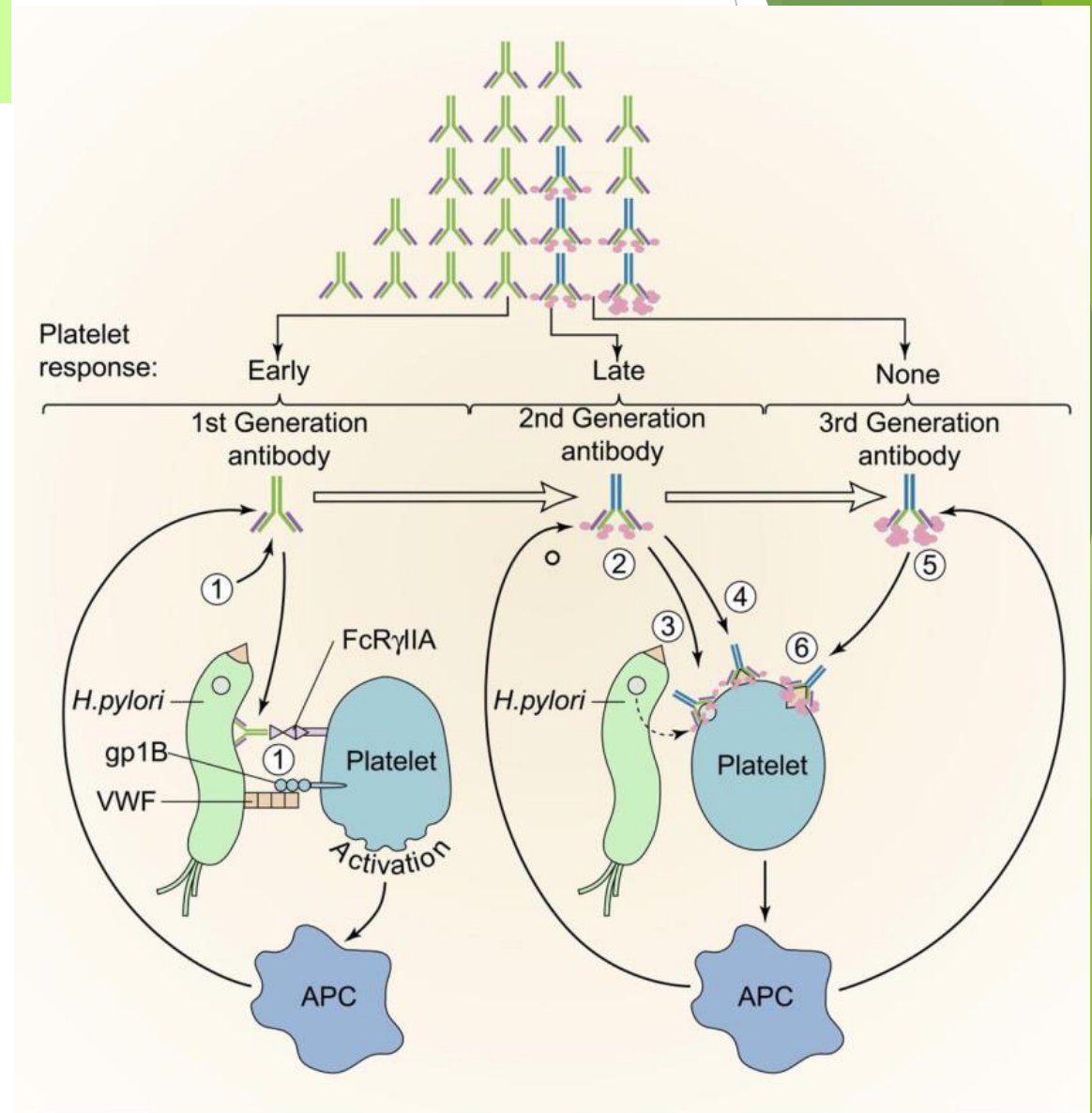
CƠ CHẾ BỆNH SINH

- 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



CƠ CHẾ BỆNH SINH

- Nhiễm H Pylori và giảm tiểu cầu



CƠ CHẾ BỆNH SINH

giảm PLT trong 42 ngày sau chích MMR

Sau chủng ngừa MMR và giảm tiểu cầu

hồi phục -> cần chủng ngừa vì nguy cơ bệnh cao hơn, CDC khuyến cáo đánh giá KT trước khi chủng ngừa nhắc lại

Tần suất: 1 trong 40 000 liều vaccine

Định nghĩa là giảm tiểu cầu trong 42 ngày sau chủng ngừa

Giới nam Ưu thế

Tiểu cầu thường giảm nặng, đáp ứng IVIG hay corticosteroid

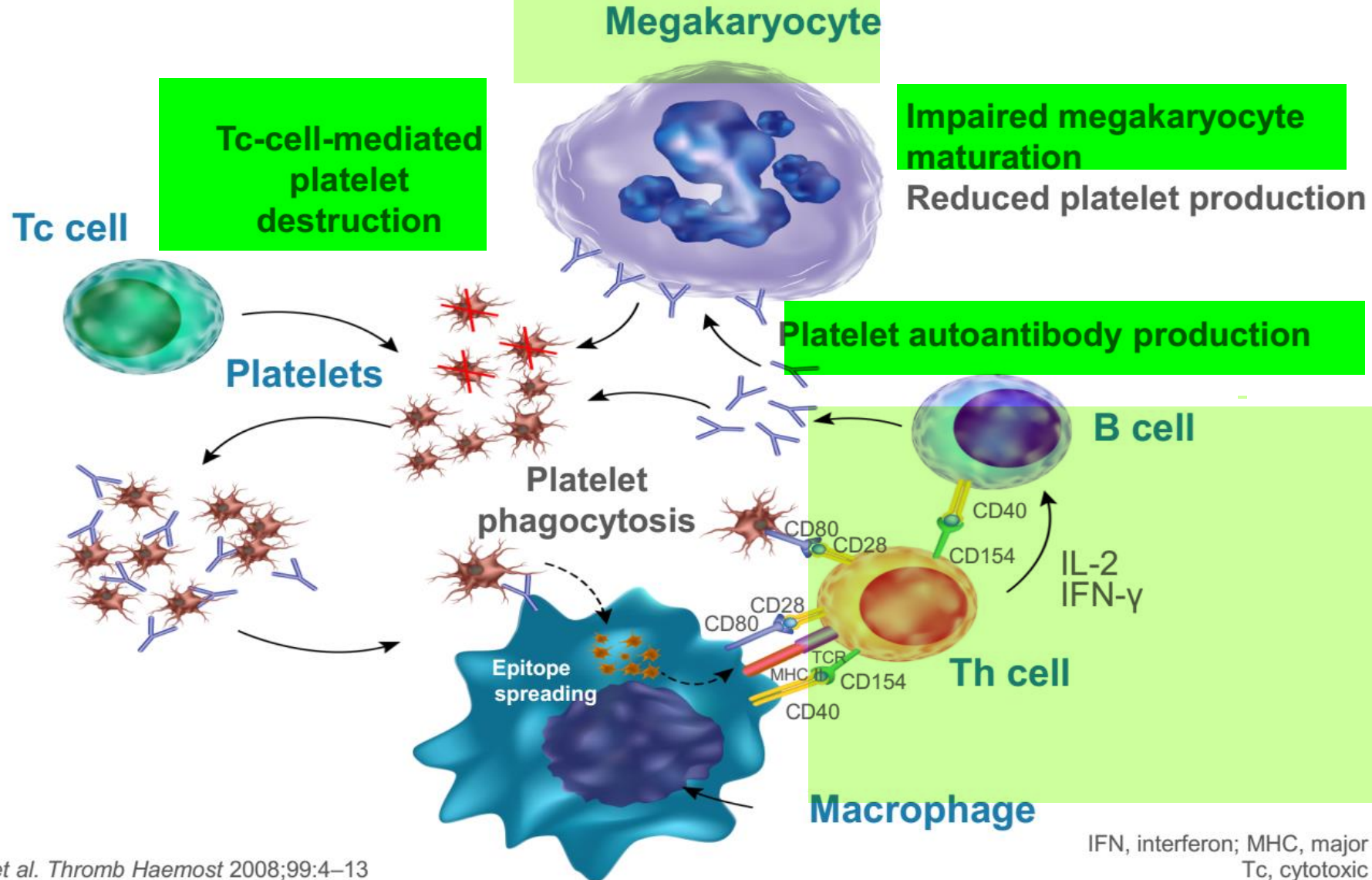
Hơn 80% hồi phục trong vòng 2 tháng, trung bình 2-3 tuần, < 10% dẫn đến mãn tính.

Cơ chế chưa rõ, liên quan tự kháng thể kháng thụ thể GPIIb/IIIa tương tự ITP nguyên phát.

Những bệnh nhân hồi phục cần được chủng ngừa theo lịch vì nguy cơ XHGTC thấp hơn nguy cơ bệnh 10-20 lần.

CDC khuyến cáo đánh giá kháng thể trước khi chủng ngừa nhắc liều tiếp theo.

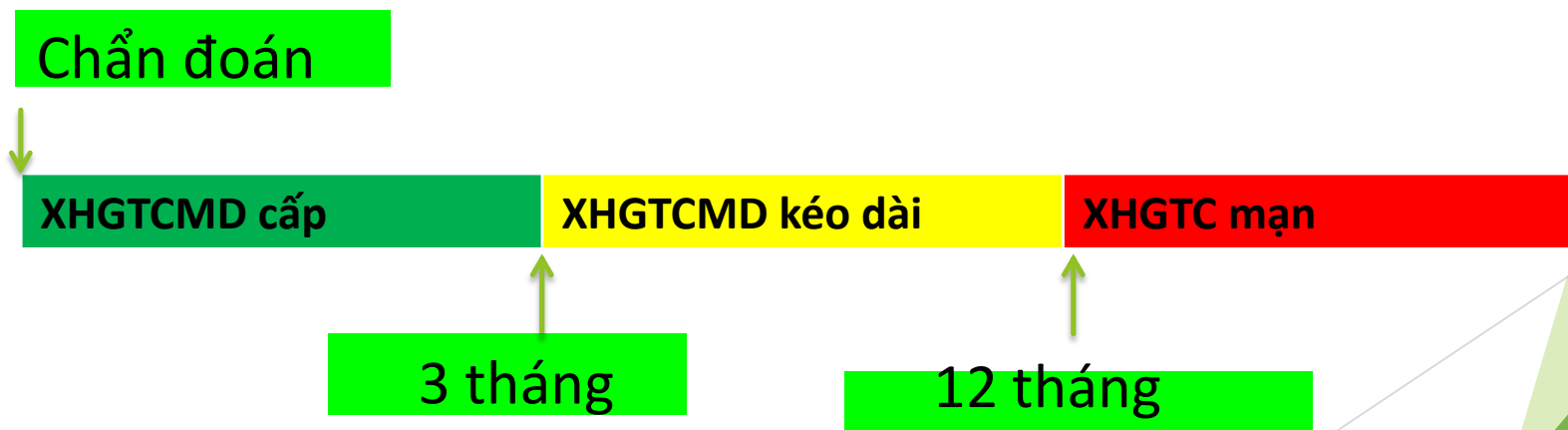
CƠ CHẾ BỆNH SINH



CHẨN ĐOÁN

► Giai đoạn bệnh

- XHGTCMN mới chẩn đoán: trong vòng 3 tháng từ lúc được chẩn đoán.
- XHGTCMN kéo dài: 3- 12 tháng từ lúc được chẩn đoán
- XHGTCMN mạn tính: kéo dài hơn 12 tháng từ lúc chẩn đoán.



CHẨN ĐOÁN – Tiền sử

- 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 *Helicobacter 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.
- Chủng ngừa (chủng ngừa sởi, quai bị, rubella:MMR) , ngoài ra có thể chủng các virus 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.

nhiễm HIV, HP: Kháng nguyên HIV và HP tương đồng kháng nguyên bề mặt PLT => kháng thể đánh luôn PLT
MMR: trong 6 tuần, liên quan GP2b/3a như ITP, 80% hồi phục 2 tháng, <10% mãn
thủy đậu, MMR hay gặp ITP cấp

tập đi, bò : bầm da, chích ngừa: hematoma

CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng

- Xuất huyết da: chấm, đốm, mảng
- Xuất huyết niêm mạc: XH vòm họng, XH niêm mạc mũi, nướu răng tự cầm -> XH trung bình
- XH nướu, XH niêm mạc mũi kéo dài cần can thiệp -> XH nặng
- Xuất huyết nội sọ, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết tiết niệu, rong kinh rong huyết đe dọa tính mạng: xuất huyết rất nặng.
- XH nội sọ/ ITP: 1-3%
- Dấu hiệu cơ quan còn lại: không thấy gan, lách, hạch to; đôi khi có thể sờ lách mập mé 10%.

ITP: không ảnh hưởng hệ vồng nội mô - do bản chất là bất thường miễn dịch -> gan lách hạch không to nếu có bất thường => chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân khác

CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng

chấm xuất huyết



bầm xuất huyết (ecchymose)



CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng



Xuất huyết dạng chấm ở kết mạc, da mặt

ngày nay, chẩn đoán XH hoàn toàn bằng lâm sàng, còn CLS để ủng hộ lại

CHẨN ĐOÁN – Lâm sàng

	Mức độ XH	TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG
1	Ít/ Tối thiểu	Vài petechia (≤ 100) và/hoặc ≤ 5 vết bầm nhỏ (≤ 3 cm)
2	Nhẹ <small>Da</small>	Nhiều petechia (> 100) và/hoặc > 5 vết bầm lớn (> 3 cm)
3	Trung bình <small>Niêm</small>	XH niêm mà không cần can thiệp ngay (chảy máu cam hoặc nướu rỉ rả, rong kinh và/ hoặc lối sống làm tăng nguy cơ XH)
4	Nặng <small>Tạng</small>	XH niêm hoặc nghi ngờ XH nội cần can thiệp ngay (XHTH nặng, XH phổi, XH cơ hoặc khớp)
	Rất nặng <small>nội sọ</small>	XH nội sọ hoặc XH đe dọa tính mạng

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115:168.

CHẨN ĐOÁN – Cân lâm sàng

ở trẻ em, đối với ITP thì chỉ làm CTM, phết máu -> CĐXD
nếu bệnh kéo dài thì mới làm thêm xét nghiệm

1. Công thức máu đầy đủ (CBC), phết máu, hồng cầu lưới

- Triệu chứng xuất huyết thường tương ứng với mức độ giảm tiểu cầu:
 - Tiểu cầu $< 10.000/\text{mm}^3$ -> thường biểu hiện XH nặng
 - Tiểu cầu $10-30.000/\text{mm}^3$ -> thường biểu hiện XH trung bình
 - Tiểu cầu $> 30.000/\text{mm}^3$ -> thường biểu hiện XH nhẹ
- MPV thường có kích thước trung bình to
- Các tế bào hồng cầu, bạch cầu: trong giới hạn bình thường về số lượng và hình dạng
- XH nặng -> thiếu máu, Hb giảm.

CHẨN ĐOÁN – Cận lâm sàng hỗ trợ

2. Sàng lọc bệnh tự miễn: khi nghi ngờ/ kém đáp ứng/kéo dài/ mạn tính

- ANA và anti-dsDNA, RA, TSH (kháng thể kháng giáp), **Coomb's test**,
- Antiphospholipid antibodies, anti beta 2 glycoprotein và lupus anticoagulant

3. Định lượng Globulin miễn dịch: IgG, IgM, IgA

4. Xét nghiệm tìm tác nhân: PCR chẩn đoán EBV, CMV, HIV và parvovirus; XN Viêm gan siêu vi C, B, H pylori hay tác nhân nghi ngờ.

4. Tủy đồ: lâm sàng không điển hình, bệnh không đáp ứng điều trị, bệnh kéo dài. Không làm thường quy. ví dụ: gan lách hạch to, thiếu máu, nhiễm trùng, kém đáp ứng, kéo dài

5. Xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu, Coomb's test tiểu cầu: thông thường không làm.

không khuyến cáo làm vì
nếu (+) không phân biệt được ITP tiên phát hay thứ phát
nếu (-) cũng không loại trừ được ITP

CHẨN ĐOÁN

- Là chẩn đoán loại trừ, không có tiêu chuẩn vàng do đó cần kết hợp bệnh sử, tiền sử bản thân, gia đình, khám lâm sàng, CTM, PMNB, và các xét nghiệm cần thiết.
- Tiểu cầu $<100 \times 10^9/L$ là ngưỡng chẩn đoán.

Nếu có triệu chứng gợi ý thứ phát => đi tìm + CLS thứ phát: CLS tự miễn, nhiễm trùng, tủy đồ

CHẨN ĐOÁN

- 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.
- Tiền căn gia đình không ghi nhận những bệnh lý xuất huyết liên quan.
- 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 blast, hay huyết tán.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Lupus , nhiễm trùng (HIV, HCV, CMV...)

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối

- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), HUS

- Giảm tiểu cầu di truyền: Hội chứng bất sản xương quay, Suy tuỷ dòng mẫu tiểu cầu, HC Wiskott-Aldrich, HC Bernard-Soulier (Đột biến mất GPIb-IX-V khiến TC không bám vào VWF)

Hội chứng bất sản xương quay: HC fanconi

Wiskott aldrich: gen lặn NST X, chỉ gặp nam, TC nhỏ < 7fL

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh: CVID, Giảm IgA
- Bệnh lý tại tuỷ xương/ bệnh lý máu ác tính.

ĐIỀU TRỊ- Biện pháp chung

- Hạn chế hoạt động mạnh, hạn chế va chạm khi tiểu cầu thấp
- Tránh các thuốc chống tiểu cầu (aspirin, ibuprofen, NSAIDs) và thuốc chống đông máu (enoxaparin, warfarin).
- Theo dõi liên tục tiến triển xuất huyết và số lượng TC thường xuyên, phụ thuộc vào mức độ giảm tiểu cầu, triệu chứng chảy máu và các yếu tố nguy cơ khác.
- Giáo dục trẻ và người chăm sóc về những nguy cơ của ITP, triệu chứng chảy máu nặng (nhức đầu dữ dội, tiểu máu, tiêu phân đen, xuất huyết âm đạo).

thứ tự thường gặp: Tiêu hóa > tiết niệu > sinh dục > nội sọ

ĐIỀU TRỊ

Lưu ý:

- Mục tiêu điều trị là đạt được số lượng tiểu cầu **vừa đủ** để đảm bảo đông cầm máu. *không cần đưa về trị số bình thường*
- Điều trị ITP **tùy từng cá nhân.** *duy trì >20-30k/mm³ đối với hầu hết bệnh nhân, đồng thời giảm độc tính*
- Can thiệp điều trị **không làm thay đổi diễn tiến tự nhiên** của ITP nguyên phát.

ĐIỀU TRỊ- Các định nghĩa

Đáp ứng hoàn toàn	- Số lượng TC ≥ 100 K/uL được kiểm tra 2 lần cách nhau > 7 ngày và không XH. <small>2 ý: SL tiểu cầu ≥ 100 2 lần cách nhau 7d, và không XH khi có 1/2 là mất đáp ứng hoàn toàn</small>
Có đáp ứng	- Số lượng TC ≥ 30 K/uL và tăng > 2 lần so với mức TC nền, kiểm tra 2 lần cách nhau > 7 ngày và không XH. <small>$\geq 30K$ và > 2 lần so với nền</small>
Không đáp ứng	- Số lượng TC < 30 K/uL hoặc tăng < 2 lần so với mức TC nền hoặc bệnh nhân có XH, kiểm tra 2 lần cách nhau ít nhất một ngày. <small>$< 30K$ hoặc < 2 nền (kiểm tra sau 7 ngày) hoặc có xuất huyết</small>
Mất đáp ứng hoàn toàn	- Sau khi có đáp ứng hoàn toàn, số lượng TC $< 100K/uL$, kiểm tra 2 lần cách nhau ít nhất 1 ngày hoặc bệnh nhân có XH.
Mất đáp ứng	- Sau khi có đáp ứng, số lượng TC < 30 K/uL hoặc tăng < 2 lần so với mức TC nền hoặc bệnh nhân có XH, kiểm tra 2 lần cách nhau ít nhất một ngày.

ĐIỀU TRỊ

► Điều trị ITP mới mắc: mới mắc -> đầu tay : Corti, IVIG, anti D

First-line

Corticosteroids, IVIG, AntiD

- Dexamethasone
- Methylprednisolone
- Prednisone

Second-line

Rituximab ức chế CD 20 (lympho B) -> giảm
Cắt lách Kháng thể

TPO-RA đồng vận TPO, ELtrombopag

High dose Dexamethasone
Cyclophosphamide
Azathioprine ...

ĐIỀU TRỊ

► Cơ chế tác dụng:

- ❖ **Corticoids** là ức chế thực bào, ức chế tổng hợp kháng thể, cải thiện sự sản xuất bạch cầu và làm tăng tính vững bền của nội mạc mạch máu nhỏ.
- ❖ **IVIG**: làm giảm hoạt động của đại thực bào bằng cách lấp các thụ thể Fc của đại thực bào, từ đó làm chậm quá trình loại bỏ những tiểu cầu có gắn với kháng thể
- ❖ **Anti-D**: phức hợp Hồng cầu- Anti D bị đại thực bào bắt giữ từ đó hạn chế khả năng bắt giữ tiểu cầu của đại thực bào.

ĐIỀU TRỊ

Corticoids *đáp ứng đỉnh điểm : 7-28 ngày,*

Điều trị	Đáp ứng ban đầu	Đáp ứng đỉnh điểm	Tỉ lệ đáp ứng	Tác dụng phụ	Đáp ứng duy trì
Methylprednisolone 30 mg/kg IV x 3 ngày (max 1000 mg/ngày) <i>medrol: 30mg/kg x 3 ngày max 1g</i>	2-14 ng	7-28ng	Hiệu quả 75-80%	Thay đổi hành vi, rối loạn giấc ngủ, giảm dung nạp glucose	1/4-1/3 BN có PLT dưới ngưỡng chấp nhận sau 2-6 tuần
Prednisone Hoặc 1- 2 mg/kg/ng uống 1 liều sáng trong 7-21ng, sau đó giảm liều	4-14 ng <i>đáp ứng sau 4-14 ngày</i>	7-28ng	Hiệu quả 75%	Giống methylpred Dùng kéo dài gây tăng cân, loãng xương, đục thủy tinh thể, chậm tăng trưởng	Nhiều BN giảm PLT xuống dưới ngưỡng chấp nhận sau giảm liều

ĐIỀU TRỊ

IVIG và antiD

Điều trị	Đáp ứng ban đầu	Đ. ứng đỉnh điểm (ngày)	Tỉ lệ đáp ứng	Tác dụng phụ	Đáp ứng duy trì
IVIG <ul style="list-style-type: none"> XH đe dọa tính mạng: 1g/kg/ng IV trong 1-3ng XH ko đe dọa tính mạng: 0,8-1g/kg/ng 1 liều 	1-3 ng	2-7ng	Hiệu quả >80%	Đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt, ớn lạnh, đau nhức Giảm Neu thoát qua	1/3 BN có PLT dưới ngưỡng chấp nhận sau 2-6 tuần
IWIG XH đe dọa : 1g/kg/d IV 1-3 ngày XH không đe dọa: 0,8-1g/ kg 1 liều hiệu quả 1-3 ngày, đỉnh 2-7 ngày					
Anti D 75microgram/kg/IV 1 liều Anti D: 75 microgram kg/IV	1-3ng	3-7ng	70-80%	Đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt, ớn lạnh Tán huyết nhẹ (Hb giảm 1-2g/dl) CCĐ: Rh-, test comb TT+, cắt lách	Giống IVIG có thể đáp ứng kéo dài với liều lặp lại
đáp ứng 1-3 ngày, đỉnh 3-7 ngày Rh (-) cắt lách --> không có vai trò anti D					

ĐIỀU TRỊ

- ▶ **Rituximab:** là kháng thể đơn dòng kháng CD20. Thuốc này gây giảm tế bào pre-B và tế bào B → giảm đáp ứng tạo kháng thể.

Điều trị	Đáp ứng ban đầu	Đáp ứng đỉnh điểm (ngày)	Tỉ lệ đáp ứng	Tác dụng phụ	Đáp ứng duy trì
Rituximab 375 mg/m ² /tuần trong 4 tuần	7-56 ng 1 tuần dùng 1 lần, dùng tổng 4 tuần 375 mg/m ²	14-180ng	Hiệu quả 40-50%	Mề đay, nhức đầu, sốt, ớn lạnh (nhẹ, thoáng qua). Bệnh về huyết thanh: 1%	25% đáp ứng kéo dài sau 2 hay nhiều năm điều trị
Cắt lách	1-56 ng	7-56 ng	60-70% đáp ứng kéo dài	Biến chứng: NTH, thuyên tắc TM cửa	70-80% đáp ứng kéo dài hơn 4 năm điều trị

ĐIỀU TRỊ

► Cắt lách:

► Tỷ lệ đáp ứng # 70%

► Sau cắt lách TC > 30K/mm³: ngưng các thuốc điều trị

Table V. Summary of splenectomy responses.

Reference	Number patients splenectomized	Complete response (%)
George <i>et al</i> (1996)	271	72
Blanchette <i>et al</i> (1992)	21	81
Ben-Yehuda <i>et al</i> (1994)	27	67
Mantadakis and Buchanan (2000)	38	76
Kühne <i>et al</i> (2007)	132	69
Overall	488	71.5

chỉ định: > 6 tuổi

ITP mãn tính không đáp ứng với corti, IVIG hay cắt lách

ĐIỀU TRỊ

Eltrombopag

FDA cho phép sử dụng **Eltrombopag (Promacta)** ở trẻ ITP mãn tính từ 6 tuổi trở lên khi không đáp ứng với corticosteroid, immunoglobulins hay cắt lách.

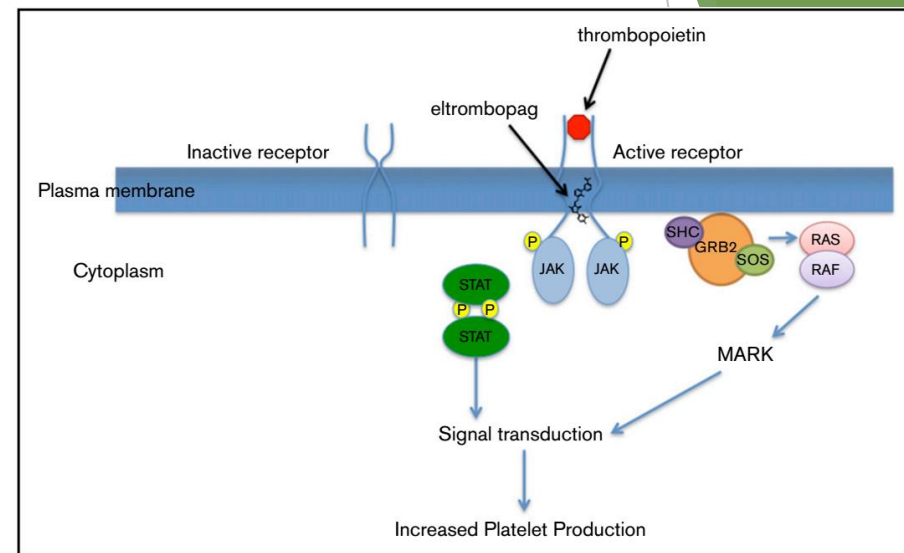


Table 1. Summary of results of PETIT and PETIT2

	PETIT		PETIT2	
	Eltrombopag, %	Placebo, %	Eltrombopag, %	Placebo, %
Platelet response*	62	32	75	21
Sustained response†	36	0	41	3
Required rescue therapy	13	50	19	24
Able to discontinue or decrease concomitant therapies‡	23	—	46	—
Clinically significant grade 2-4 bleeding	9	32	5	7

PETIT and PETIT2 demonstrated a rise in platelet count, sustained platelet increases, decreased need for other therapies, and reduced bleeding with use of eltrombopag.

*Platelet count of $\geq 50 \times 10^9/L$ without rescue therapy during days 8 to 43 in PETIT and during weeks 1 to 12 in PETIT2.

†Platelet count of $\geq 50 \times 10^9/L$ without rescue therapy in $\geq 60\%$ of assessments during weeks 2 to 6 in PETIT and for ≥ 6 weeks during weeks 5 to 12 of PETIT2.

‡Eltrombopag only phase (no placebo arm).

ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ

Điều trị hỗ trợ:

chỉ định: PLT <50 và XH nặng đe dọa tính mạng
cần phẫu thuật, thủ thuật xâm lấn
1 đơn vị / 5-7 kg, tăng 40-50K

► Truyền tiểu cầu: cần hạn chế

- TC <50.000/mm³ kèm xuất huyết nặng đe dọa tính mạng hay cần phẫu thuật, thủ thuật xâm lấn.
- Liều: 1 đơn vị/5-7kg (kiểm tra sau 1h, 24h, 3d sau)
- Cần phối hợp thuốc ức chế miễn dịch trong khi chờ truyền TC

► Truyền hồng cầu lắng (thiếu máu, Hct<25%)

- 10-15ml/kg

THEO DÕI TÁI KHÁM

tiêu chuẩn xuất viện: có đáp ứng điều trị (PLT >30K và trên 2 lần và không XH)

► Tái khám:

- ✓ 1- 2 tuần sau xuất viện
- ✓ Mỗi tháng trong 6 tháng liên tiếp

► Theo dõi khi tái khám:

- ✓ Cân nặng, HA, dấu xuất huyết và đếm tiểu cầu

► Ngưng tái khám khi:

- ✓ Tiểu cầu >150.000/mm³ mỗi tháng
- ✓ Số tiểu cầu ổn định trong 3 tháng liên tiếp

tiêu chuẩn ngưng theo dõi XN tiểu cầu khi : >150K trong 3 tháng liên tiếp

DIỄN TIẾN

- ▶ Phần lớn trẻ phục hồi trong vòng 3 tháng, dù có hoặc không điều trị.
 - ▶ 20% trẻ diễn tiến mạn tính.
 - ▶ Những yếu tố làm tăng nguy cơ ITP mạn:
 - ▶ Trẻ lớn
 - ▶ Không giảm tiểu cầu nặng lúc mới chẩn đoán
 - ▶ Khởi phát các triệu chứng từ từ
 - ▶ Không biểu hiện nhiễm trùng hoặc liên quan chủng ngừa trước khi phát triển ITP.
 - ▶ Can thiệp sớm không làm giảm đáng kể khả năng tiến triển ITP mạn tính.
- nguy cơ ITP mạn
trẻ lớn: càng lớn càng mạn
lúc chẩn đoán tiểu cầu giảm không nặng (lấp lửng :v)
khởi phát triệu chứng từ từ
không biểu hiện nhiễm trùng hoặc liên quan vaccin
trước khi phát triển ITP
- điều trị để kiểm soát triệu chứng (ngừng XH nặng, giảm nguy cơ chảy máu và cải thiện CLCS,) chứ không phải là ngăn ngừa sự phát triển của ITP mạn tính

TAKE HOME MESSAGE

1. Chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch là **chẩn đoán loại trừ**
2. Cần phối hợp tiền sử, bệnh sử, thăm khám và cận lâm sàng để chẩn đoán.
3. Phân độ xuất huyết gồm **4 mức độ** theo phân loại 2010 của Provan
4. Điều trị khi **bệnh nhân có xuất huyết niêm mạc.**
5. Thuốc đầu tay: **Corticosteroids, IVIG, Anti D**

THANK YOU

Methyl
IVIG
PLT

ASH 2011

Cân nhắc rituximab, nếu còn xuất huyết dù điều trị với IVIGm anti D hay corticoid
Rituximab: dùng thay thế cắt lách cho trẻ

nhẹ: XH da

điều trị khi
PLT <10K

trung bình:

XH niêm
tự cầm

predisone (u)

nặng

niêm, không cầm
tàng

methylpredni
và/hoặc IVIG

nguy kịch

nội sọ or bất cứ xuất huyết nào
đe dọa tính mạng

điều trị XHGTC mạn

* cần chẩn đoán phân biệt

* SLTC thường 10-100L, đa số không XH Is
thường XH sau khi nhiễm trùng, chấn thương
xuất huyết cấp --> xử trí

-----* corticoid dùng 7-14 ngày

-----* IVIG cải thiện nhanh chóng và tạm thời XH (2 ngày)

nếu không đáp ứng corti hoặc IVIG chuyển
rituximab: ức chế B 6 tháng, giảm SX kháng thể toàn bộ IgG

TPO RA: cho BN trên 1 tuổi, nhịn đói trước sau 2 giờ, không sữa giàu calci sắt 4 h

Cắt lách: XH nặng tái phát không đáp ứng nhiều lần với IVIG hay corticoid,
trên 5 tuổi, mạn tính, không có NN khác

