

GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH NGUYÊN PHÁT

(PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA)

Ths. Nguyễn Quang Hào

ĐẠI CƯƠNG

ITP là bệnh mắc phải do cơ chế miễn dịch

- Trước đây còn gọi là xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (immune thrombocytopenic purpura) hay xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (idiopathic thrombocytopenic purpura)
- Năm 2009, IWG (International Working Group) đổi thành: **ITP** = Primary Immune Thrombocytopenia purpura (*Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát*)

DỊCH TỄ

ITP ở người lớn có tỷ lệ mắc ~3.3/100,000 người/năm¹

Tỷ lệ mắc trên toàn cầu/Châu Âu: 1.6 to 3.9/100,000 người/năm¹

Tỷ lệ mắc ở Mỹ: ~6.6/100,000 người/năm²

ITP có thể xảy ra ở các độ tuổi²

Tần suất lớn xảy ra ở người lớn độ tuổi 20-50 tuổi và ở trẻ em từ 2-4 tuổi.

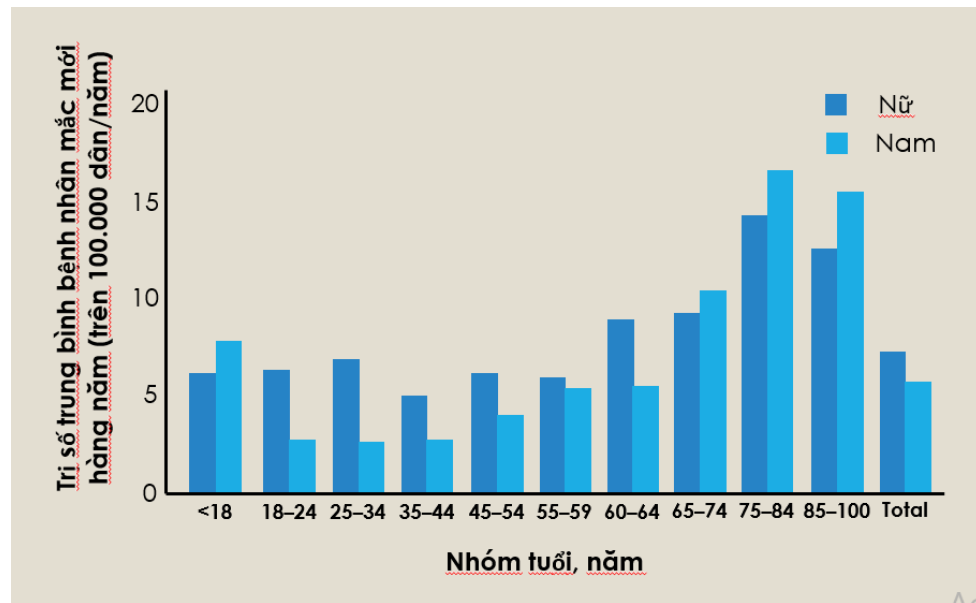
~70% trẻ em mắc ITP được phát hiện ở độ tuổi 1-10 tuổi.

Tần suất giới tính⁴

Người trưởng thành: nữ > nam

Thiếu niên: nam = nữ

Trẻ 2-5 tuổi: nam > nữ



CƠ CHẾ BỆNH SINH

**Tăng phá hủy
tiểu cầu**

**Giảm sản xuất
Tiểu cầu**

Kháng thể và B-cells¹

- Tăng phá hủy tiểu cầu thông qua hoạt hóa đại thực bào
- Ảnh hưởng tới sản xuất tiểu cầu thông qua việc giảm sự trưởng thành của mẫu tiểu cầu
- Thay đổi chức năng tiểu cầu

T-cells²

- Thiếu hụt Treg ảnh hưởng tới kiểm soát B-cells
- T-lymphocytes độc tế bào
- Hoạt hóa T-cell trong tủy (do thiếu hụt Treg)

Treg, regulatory T-cell

1. Stasi R, et al. *Thromb Haemost* 2008; **99**: 4–13; 2. Chong B, et al. *Blood* 2010; **116**: 4388–90

CHẨN ĐOÁN

Lâm sàng

➤ Hội chứng xuất huyết:

- Tự nhiên, đa hình thái
- Xuất huyết dưới da, niêm mạc, nội tạng.
- Triệu chứng xuất huyết có liên quan đến số lượng tiểu cầu:
 - TC > 50G/L thường chỉ xuất huyết sau va chạm
 - TC từ 10-50 G/L thường gây các đám XHDD, chảy máu niêm mạc
 - TC < 10 G/L thì có nguy cơ xuất huyết não, đặc biệt là người cao tuổi (TL khoảng 1%), hay gặp là XH dưới nhện.

➤ Hội chứng thiếu máu: tương ứng với mức độ xuất huyết

Cận lâm sàng

- **TPTTBMNV:** tiểu cầu giảm, HST bình thường hoặc giảm, BC thường ít thay đổi. Ngoài ra, cũng có thể thấy hiện tượng bất thường về hình thái tiểu cầu như: TC kích thước to, kích thước không đều hoặc mảnh vỡ TC
- **HTĐ:** Tủy sinh máu bình thường hoặc tăng sinh lành tính. Mẫu tiểu cầu tăng kích thước, số lượng. Còn mẫu tiểu cầu trong ITP mạn thì lại có xu hướng giảm
- **XN đông cầm máu:**
 - Thời gian máu chảy kéo dài, co cục không co hoặc co không hoàn toàn.
 - PT, APTT, fibrinogen: bình thường.
- **Xét nghiệm kháng thể kháng TC:** Các XN này đều phức tạp, hơn nữa, lg cũng tăng trong các TH giảm TC không do miễn dịch -> Việc chẩn đoán xác định ITP vẫn là một chẩn đoán loại trừ.
- Làm test HP dạ dày (*Helicobacter pylori*)

CHẨN ĐOÁN

Theo IWG (International Working Group), 2009*

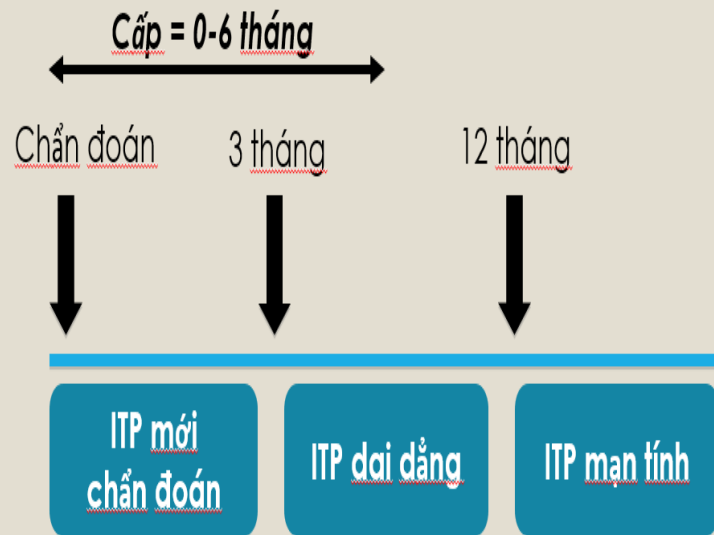
Bệnh Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát được xác định khi:

- **Giảm số lượng tiểu cầu đơn độc**, số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi $<100 \times 10^9/L$
- Không có nguyên nhân hoặc bệnh lý nào khác gây ra tình trạng giảm tiểu cầu

→ **ITP là một chẩn đoán loại trừ**

CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

- **ITP mới chẩn đoán:** 3 tháng đầu sau chẩn đoán
- **ITP dai dẳng:** kéo dài từ 3 đến 12 tháng sau chẩn đoán
- **ITP mạn tính:** kéo dài hơn 12 tháng sau chẩn đoán
- **ITP kháng trị:** bao gồm tất cả các tiêu chuẩn sau:
 - Kéo dài hơn ba tháng
 - Không đáp ứng hoặc mất đáp ứng với cắt lách và Rituximab
 - Số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$
- **ITP phụ thuộc Corticoid:** BN cần tiếp tục điều trị Corticoid $> 5\text{mg/ngày}$ hoặc các liệu trình corticoid thường xuyên để duy trì SLTC $> 30 \times 10^9/L$
- **Khởi bệnh:** SLTC $> 100\text{G/L}$ ở 12 tháng



Mục tiêu điều trị ITP

Theo hướng dẫn điều trị ITP dựa trên bằng chứng của ASH 2011¹:

Mục tiêu điều trị cần hướng tới:

- Giữ mức tiểu cầu an toàn với **độc tính thuốc thấp nhất**
- **Theo dõi độc tính** thuốc trong điều trị là rất quan trọng, đặc biệt là điều trị **corticoid** kéo dài
- Điều trị **cá thể hóa** dựa trên nguy cơ xuất huyết

Khi nào bắt đầu điều trị ITP (7P)^{1,2}

Presence of active bleeding – *có chảy máu*

Platelet count – *số lượng tiểu cầu*

Patient age – *tuổi bệnh nhân*

Patient lifestyle (risk of bleeding) – *lối sống (nguy cơ chảy máu)*

Presence of additional risk factors for bleeding (e.g. uraemia, chronic liver diseases) – *nguy cơ khác (tăng urea, bệnh gan mạn tính)*

Predictable adverse effects (AEs) of the offered treatment – *tác dụng phụ có hại của điều trị*

Patient preferences – *lựa chọn của bệnh nhân*

- Bắt đầu điều trị khi tiểu cầu < 30 G/L
- Duy trì tiểu cầu ở mức > 30 G/L hoặc cao hơn (> 50 G/L) nếu bệnh nhân có lối sống hoạt động nhiều (tăng nguy cơ chảy máu)

ĐIỀU TRỊ

1

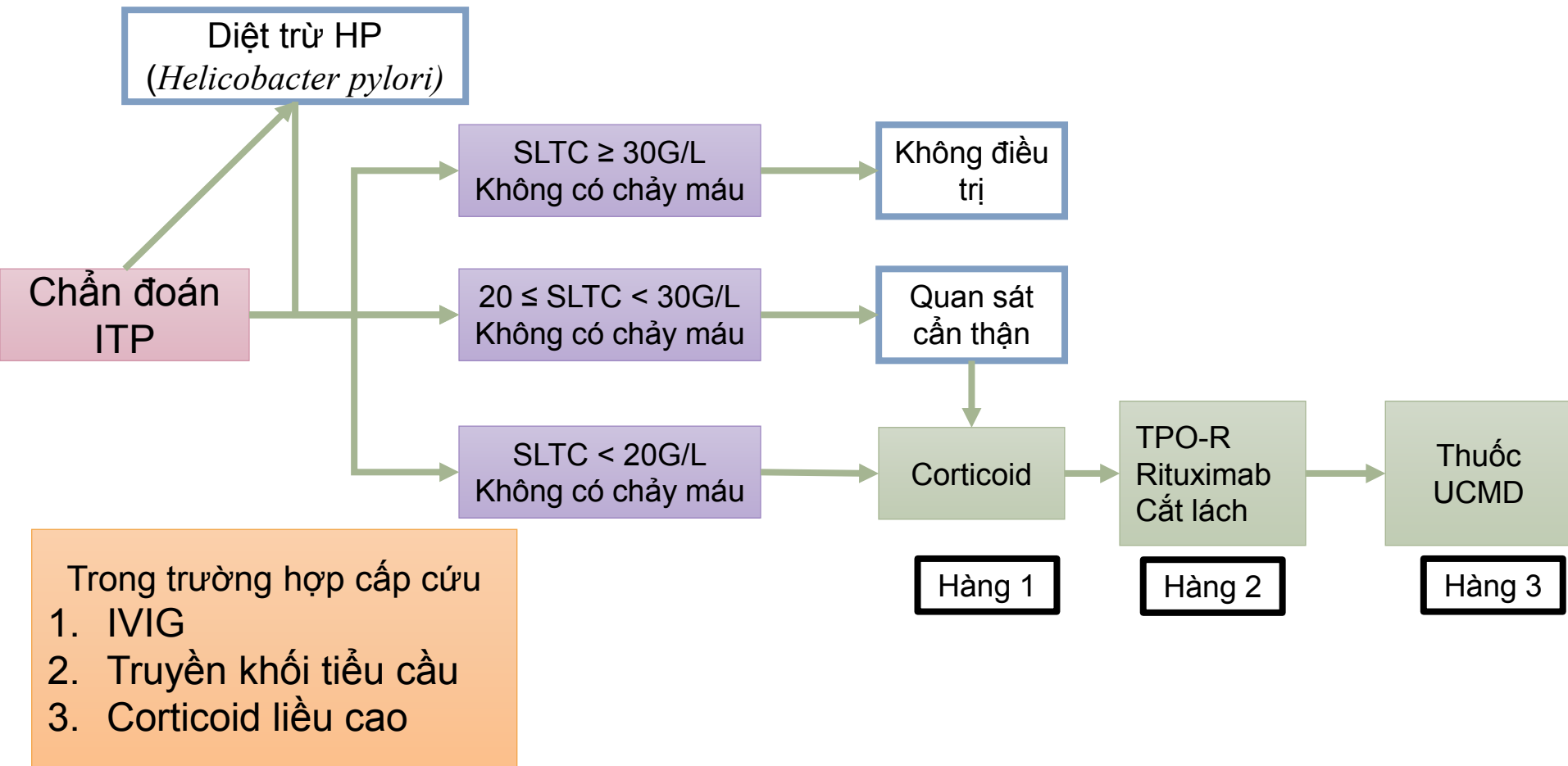
⑩ Điều trị trường hợp cấp cứu

■ 2

- Điều trị bệnh nhân mới chẩn đoán lần đầu

3

- Điều trị bệnh nhân dai dẳng mạn tính



- Kashiwagi H., Kuwana M., Hato T. và cộng sự. (2020). Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol*, **111**(3), 329–351.
- Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. và cộng sự. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*, **3**(23), 3829–3866.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị cấp cứu: Bệnh nhân ITP được điều trị cấp cứu khi:

- **Có SLTC < 10 G/L và/hoặc:**
- Tình trạng **xuất huyết nghiêm trọng đe dọa tính mạng** như xuất huyết não, xuất huyết niêm mạc, tiêu hóa, tiết niệu...
- **Cần nâng tiểu cầu ngay** để phẫu thuật

ĐIỀU TRỊ

Điều trị cấp cứu:

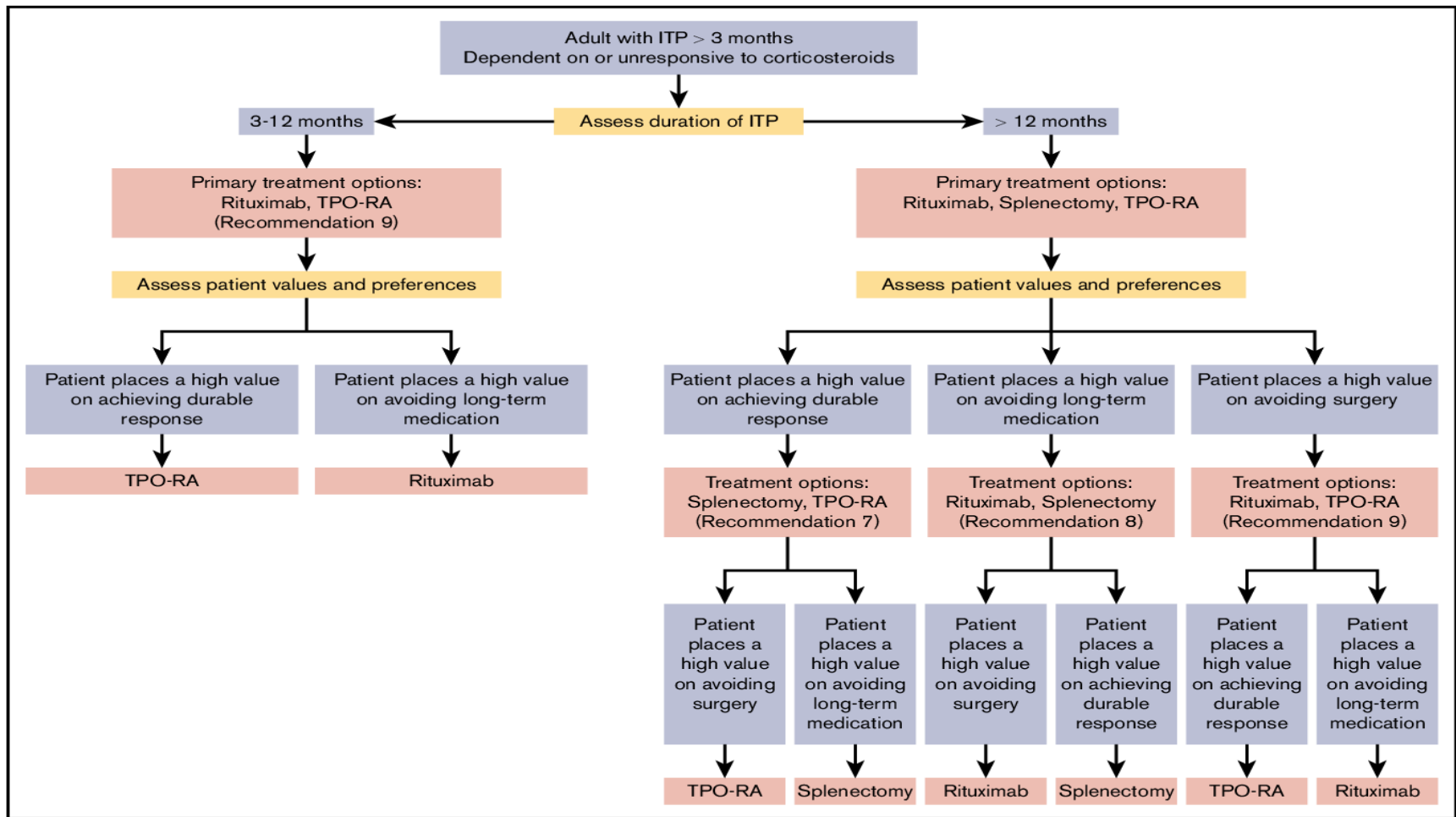
- **Gamma globulin** (IVIg): 1g/kg/ngày x 2 ngày
- **Methylprednisone liều cao** (bolus dose): 1g/ngày x 3 ngày
- Truyền **tiểu cầu máu** với số lượng đơn vị truyền gấp 2-3 lần bình thường kết hợp với IVIG
- Yếu tố đông máu **VIIa** nếu thất bại với tất cả các phương pháp trên và bệnh nhân cần cầm máu khẩn cấp

ĐIỀU TRỊ HÀNG 1

Bệnh cảnh lâm sàng	Lựa chọn điều trị
Điều trị hàng 1 cho bệnh nhân mới chẩn đoán	• Corticosteroids: kéo dài (VD: prednis[ol]one 1 mg/kg đường uống trong 21 ngày) tốt hơn dùng ngắn ngày (VD: dexamethasone 40 mg đường uống trong 4 ngày) • IVIg: nên lựa chọn khi cần tăng nhanh số lượng tiểu cầu • Nếu corticosteroids chống chỉ định thì dùng IVIg hoặc anti-D với bệnh nhân phù hợp

CORTICOSTEROIDS

Điều trị khuyến cáo ¹	Tỷ lệ đáp ứng ¹	Thời gian đạt đáp ứng ¹	Thời gian duy trì đáp ứng ¹
Dexamethasone 40 mg hàng ngày/trong 4 ngày	Tới 90% có đáp ứng ban đầu	Nhiều ngày tới nhiều tuần	50–80%, (đạt 80% nếu điều trị 3–6 chu kỳ)
Methylprednisolon 30 mg/kg/ngày trong 7 ngày	Tới 95%	4.7 ngày (liều cao)	23% có SLTC ổn định ($>50 \times 10^9/L$ sau 3 tháng)
Prednisone 0.5–2 mg/kg/ngày trong 2–4 tuần	70–80% có đáp ứng ban đầu	Nhiều ngày tới nhiều tuần	Chưa rõ: có thể đạt 10 năm không bệnh trên 13–15%



ĐIỀU TRỊ HÀNG 2

Bệnh cảnh lâm sàng	Lựa chọn điều trị
Điều trị bệnh nhân không đáp ứng/tái phát sau corticosteroid	• TPO-R agonists (Eltrombopag và Nplate [romiplostim]) ➤ Nếu bệnh nhân đã tái phát sau cắt lách và có nguy cơ chảy máu ➤ Bệnh nhân chống chỉ định cắt lách và thất bại với ít nhất 1 lựa chọn điều trị khác • Rituximab • Cắt lách

THROMBOPOIETIN (TPO)

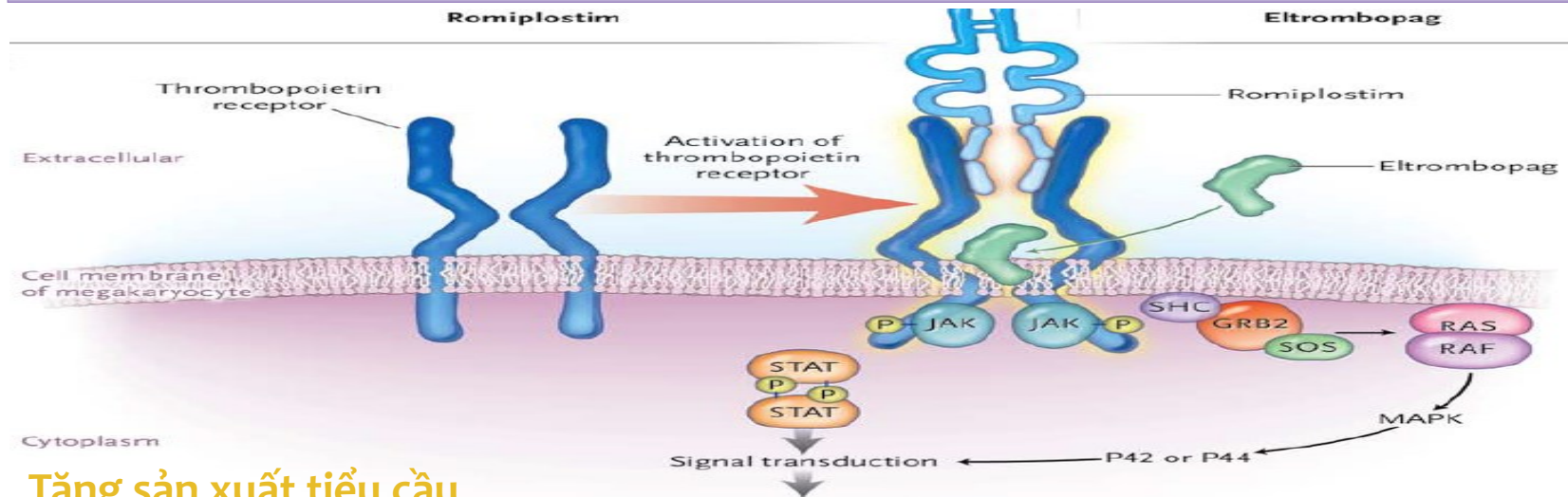
- TPO là hormone glycoprotein, do gan và thận sản xuất
- TPO có chức năng điều hòa quá trình sinh sản và biệt hóa tiểu cầu trong tủy xương, thông qua kích thích mẫu tiểu cầu biệt hóa và sản xuất TC.
- TPO mới được phát hiện năm 1994. Trước đó, năm 1991, thụ thể TPO (c-Mpl) được xác định.
- Nhóm TPO-R agonists mới cho ITP mạn tính ở người lớn:
 - Gắn và hoạt hóa TPO-R để tăng sản xuất tiểu cầu
 - Khác biệt về cấu trúc so với TPO
- Eltrombopag và Romiplostim đã được EMA, FDA và nhiều cơ quan quản lý dược khác phê chuẩn sử dụng.

Kuter DJ, Goodnough LT, Romo J, et al. (2001). "[Thrombopoietin therapy increases platelet yields in healthy platelet donors](#)". *Blood*. **98** (5): 1339–45.

Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ (December 2001). "Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin". *Blood*. **98** (12): 3241–8.

Imbach P, Crowther M (August 2011). "Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia". *N. Engl. J. Med.* **365** (8): 734–41.

Cơ chế tác động của TPO-R agonists



Tăng sản xuất tiểu cầu

Phác đồ điều trị

- Romiplostim: 1–10 μg / kg, mỗi tuần một lần, qua đường tiêm dưới da, bắt đầu từ 1 μg / kg ở liều ban đầu, với liều lượng tăng hoặc giảm thích hợp tùy thuộc vào số lượng tiểu cầu và các triệu chứng.
- Eltrombopag: 12,5–50 mg / ngày, ngày 1 lần, uống lúc đói trước hoặc sau bữa ăn 2 giờ, bắt đầu từ liều uống 12,5 mg, với liều tăng dần sau mỗi 2 tuần, lên đến 50 mg cho đến khi đạt đủ tác dụng.

RITUXIMAB

- Kháng thể đơn dòng kháng CD20¹, loại bỏ tạm thời B-cells²
- Hướng dẫn của ASH khuyến cáo dùng RTX cho bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao và đã thất bại với các phương pháp điều trị khác như corticosteroids, IVIg, hoặc cắt lách³
- **Phác đồ điều trị**
 - Truyền tĩnh mạch rituximab 375 mg / m² mỗi tuần một lần trong 4 tuần.

*a complete response was defined as platelet count >150 x 10⁹/L and overall response as a platelet count >50 x 10⁹/L

1. Godeau B, et al. *Blood* 2008; **112**: 999–1004; 2. Stasi R, et al. *Thromb Haemost* 2008; **99**: 4–13; 3. Neunert C, et al. *Blood* 2011; **117**: 4190–207; 4. Arnold D, et al. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 25–33; 5. Patel V, et al. *Blood* 2010; **116**: abstract 72

CẮT LÁCH

❖Chỉ định:

- ITP thất bại với Corticoid hoặc phụ thuộc Corticoid,
- ITP mạn tính, dai dẳng (> 6 tháng)
- **Tỉ lệ đáp ứng: 80%**, tỉ lệ đáp ứng sau 5 năm là **60 – 70%**.

❖Sau cắt lách:

- Không cần điều trị nếu số lượng TC > $30 \times 10^9/L$ và không xuất huyết.
- Có thể điều trị phối hợp Corticoid liều thấp (0,2mg/kg/ngày) để giữ TC > $30 \times 10^9/L$ và không xuất huyết.

❖Biến chứng: nhiễm trùng, huyết khối, biến chứng liên quan phẫu thuật...

ĐIỀU TRỊ HÀNG 3: CÁC THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Thuốc	Liều	Cách dùng	Bắt đầu đáp ứng	Đỉnh đáp ứng
Mycophenolat mofetil	2g/ ngày	Tối thiểu 4 tuần	28-42	30-180
Cyclosporin A	5mg/kg/ngày	Duy trì nồng độ 100-200mg	21-28	30-180
Cyclophosphamid	1-2mg/kg/ngày	Tối thiểu 4 tuần	7-112	30-180
Azathioprin	2mg/kg /ngày	Tối thiểu 4 tuần	30-90	30-180
Vincristin	1,4 mg/m ²	1 lần/ tuần x 4-6 tuần	7-14	7-42

Đề xuất mức tiêu cầu an toàn trong thủ thuật xâm lấn và phẫu thuật

Nha khoa: • Nhổ răng • Hàn răng tại chỗ	$\geq 10 \times 10^9/L$ $\geq 30 \times 10^9/L$ $\geq 30 \times 10^9/L$
Phẫu thuật: • Nhỏ • Đại phẫu	$\geq 50 \times 10^9/L$ $\geq 80 \times 10^9/L$
Sản khoa: • Đẻ thường • Đẻ mổ • Gây tê tủy sống/ngoài màng cứng	$\geq 50 \times 10^9/L$ $\geq 80 \times 10^9/L$ $\geq 80 \times 10^9/L$

MỘT SỐ TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Mức độ đáp ứng	Biểu hiện
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	SLTC ≥ 100 G/L xét nghiệm 2 lần cách nhau trên 7 ngày và không xuất huyết
Đáp ứng (R)	SLTC $\geq 30 \times$ G/L và tăng hơn 2 lần trị số ban đầu và xét nghiệm 2 lần cách nhau trên 7 ngày và không xuất huyết
Không đáp ứng (NR)	SLTC $< 30 \times$ G/L hoặc tăng ít hơn 2 lần trị số ban đầu hoặc có xuất huyết, SLTC cần được xét nghiệm 2 lần cách nhau hơn một ngày
Mất đáp ứng sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn (CR)	SLTC $< 100 \times$ G/L hoặc tăng ít hơn 2 lần trị số ban đầu hoặc có xuất huyết, SLTC cần được xét nghiệm 2 lần cách nhau hơn một ngày sau khi đã đạt CR
Mất đáp ứng sau khi đạt đáp ứng (R)	SLTC $< 30 \times 10^9$ /L hoặc tăng ít hơn 2 lần trị số ban đầu hoặc có xuất huyết, SLTC cần được xét nghiệm 2 lần cách nhau hơn một ngày sau khi đã đạt R

KẾT LUẬN

1. Tên gọi mới của ITP: Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát
2. Cơ chế bệnh sinh: tăng phá hủy tiểu cầu và giảm sinh mẫu tiểu cầu
3. Mục tiêu điều trị: giữ mức tiểu cầu an toàn với TDKMM thuốc thấp nhất, điều trị cá thể hóa dựa trên nguy cơ xuất huyết
4. Điều trị ITP đầu tay vẫn là Corticoid, cá thể hóa là quan trọng để giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc và đạt được mục tiêu điều trị
5. Kết hợp thêm thuốc UCMD để tăng hiệu quả điều trị
6. TPOs > Rituximab > cắt lách là những lựa chọn khá tốt điều trị cho ITP dai dẳng mạn tính