

NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG CORTICOID BỆNH XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH MẠN TÍNH Ở TRẺ 2-16 TUỔI TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

**Vũ Thị Thu Trang^{1*}, Nguyễn Thị Mai Hương²,
Lương Thị Thuyết¹, Tô Minh Mạnh¹, Nguyễn Đức Tâm¹**

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá kết quả điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính bằng corticoid ở trẻ 2-16 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu 61 bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính từ 2-16 tuổi được điều trị bằng Corticoid (Methylprednisolon) theo phác đồ điều trị XHGTC miễn dịch mạn tính tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung Ương. Tất cả các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh >12 tháng.

Kết quả: Có 0 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 31/61 không đáp ứng, 30/61 bệnh nhân phụ thuộc Corticoid. Thời gian điều trị corticoid trung bình của nhóm nghiên cứu là 12,8 tháng. Kết luận: Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với điều trị Corticoid cao, thời gian điều trị kéo dài, tác dụng không mong muốn lớn.

Từ khóa: Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính (XHGTCDM mạn tính), Corticoid

EVALUATION OF THE OUTCOME BY CORTICOID OF CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA PURPURA (CITP) IN CHILDREN 2-16 YEARS OLD AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: Primary Immune Thrombocytopenic purpura is the leading immune-mediated disorder among hemostatic disorders.

Method: A retrospective in 61 patients diagnosed from 2-16 years were treated with Methylprednisolone according to the CITP protocol at the Clinical Hematology department. All patients had disease duration >12 months.

Results: There were 0 patients with complete response, 31/61 non-responders, 30/61 patients

with corticosteroid dependence. The mean duration of treatment of the study group was 12,8 months. The proportion of patients who do not respond to corticosteroid treatment is high, the treatment time is long, and the side effects are large.

Keywords: Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (CITP), corticosteroid

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch tiên phát (XHGTCDMP) là một rối loạn qua trung gian miễn dịch, đặc trưng bởi số lượng tiểu cầu trong máu thấp (<100G/l), đứng đầu trong các bệnh về rối loạn cầm máu. Đây là một trong những bệnh rối loạn chảy máu thường gặp nhất trong các bệnh về máu và cơ quan tạo máu. Ước tính có khoảng 1/10000 trẻ em mắc bệnh mỗi năm. 70-80% thường cải thiện trong 6 đến 12 tháng, 20 đến 30% trẻ em bị ITP tiến triển thành dạng mạn tính. XHGTCDM mạn tính ở trẻ em biểu hiện với bệnh cảnh lâm sàng không đồng nhất, một số bệnh nhân có xuất huyết tái phát và nặng nề, nhưng hầu hết là xuất huyết nhẹ và không liên tục. Một số bệnh nhân sẽ thuyên giảm tự nhiên và vĩnh viễn vào một thời điểm nào đó trong suốt quá trình bệnh, nhưng hầu hết bệnh nhân sẽ tiếp tục giảm tiểu cầu dai dẳng [1].

Việc điều trị cho bệnh nhi mắc ITP mạn tính vẫn là một thách thức lâm sàng liên tục, vì rất ít liệu pháp giúp thuyên giảm lâu dài và tất cả đều có tác dụng phụ và độc tính đáng kể. Corticoid là phương pháp được lựa chọn điều trị đầu tiên cho bệnh nhân XHGTCDM mạn tính hiện nay. Bệnh viện Nhi Trung ương trong nhiều năm trước đây đã có một số đề tài nghiên cứu về xuất huyết giảm tiểu cầu. Tuy nhiên chủ yếu nghiên cứu tập trung vào xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch tiên phát và nhóm đối tượng trẻ dưới 2 tuổi cũng như các đặc điểm dịch tễ học, cơ chế bệnh sinh và thực hành điều trị trong những năm qua được cập nhật rất nhiều. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Nhận xét kết quả điều trị bằng corticoid bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính

1. Trường Đại học Y Dược Thái Bình

2. Bệnh viện Nhi Trung ương

*Tác giả liên hệ: Vũ Thị Thu Trang

Email: thutrangvupham@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/09/2023

Ngày phản biện: 12/10/2023

Ngày duyệt bài: 15/10/2023

ở trẻ em từ 2 đến 16 tuổi theo phác đồ bệnh viện Nhi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

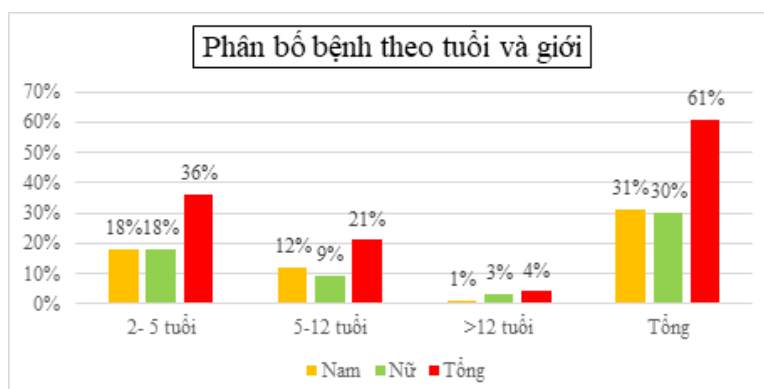
Tất cả các bệnh nhân từ 2-16 tuổi được chẩn đoán XHGTCMD mạn tính vào điều trị tại khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Nhi Trung ương trong khoảng thời gian từ 11/2021 đến 6/2022. Phác đồ điều trị được áp dụng tại khoa từ 2013 với liều Methylprednisolon 4mg/kg/ngày* 4 ngày, sau đó giảm liều dần dần. Thời gian mắc bệnh >12 tháng. Đánh giá kết quả điều trị và theo dõi bệnh nhân ngoại trú đến thời điểm dừng điều trị corticoid.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu. Mỗi bệnh nhân có một hồ sơ theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số đặc điểm chung



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh theo tuổi và giới

Nhận xét: Tuổi mắc bệnh hay gặp nhất là nhóm tuổi 2-5 tuổi, chiếm 59,0%, lứa tuổi từ 12-16 tuổi chiếm tỉ lệ ít nhất 6,5%. Tỉ lệ Nam/Nữ = 1,03/1. Tuổi khởi phát bệnh là 4,6 tuổi.

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng chung

Đặc điểm		Số ca	Tỉ lệ (%)
Hình thái	Chấm, nốt	34	52,5
	Đa hình thái	27	44,3
Mức độ XH	Nhẹ	7	11,5
	Trung bình	47	77
	Nặng	5	8,2
	Rất nặng	2	3,3
Vị trí XH	Da đơn thuần	35	57,4
	Da+ Niêm mạc	18	29,5
	Da+ Tạng	6	9,8
	XH nội sọ	2	3,3

Đặc điểm		Số ca	Tỉ lệ (%)
Hoàn cảnh	Tự nhiên	58	95,1
	Sau va chạm	3	4,9
Mức độ thiếu máu	Không	56	91,8
	Nhẹ	3	4,9
	Vừa	2	3,3

Các đặc điểm lâm sàng hay gặp gồm: xuất huyết dạng chấm, nốt (52,5%) tiếp theo là xuất huyết đa hình thái (44,3%), không gặp xuất huyết dạng mảng đơn thuần.

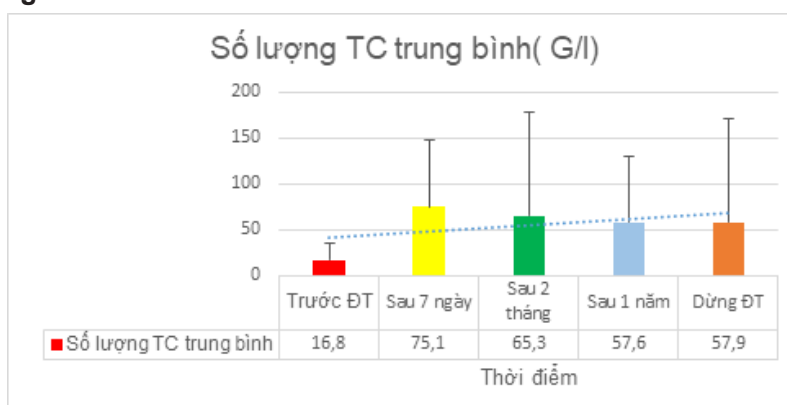
Mức độ xuất huyết chủ yếu là mức độ trung bình (77%), xuất huyết mức độ nặng và rất nặng chiếm tỉ lệ 11,5%, trong đó có 2 bệnh nhân xuất huyết não (3,3%).

Vị trí xuất huyết dưới da gặp ở tất cả các bệnh nhân (100%). Xuất huyết dưới da đơn thuần phổ biến nhất chiếm tỉ lệ 57,4%. Xuất huyết dưới da kết hợp với xuất huyết niêm mạc chiếm tỉ lệ 29,5%.

Bệnh nhân nhập viện chủ yếu do tình trạng xuất huyết dưới da và niêm mạc tự nhiên (95,1%), 3 bệnh nhân xuất huyết xảy ra sau va chạm mạnh, chấn thương (4,9%).

Về mức độ thiếu máu, đa số các bệnh nhân có xuất huyết giảm tiểu cầu đều không thiếu máu (91,8%), chỉ có 5 bệnh nhân thiếu máu ở mức độ nhẹ và vừa (8,2%), không có bệnh nhân thiếu máu nặng.

Kết quả điều trị bằng corticoid



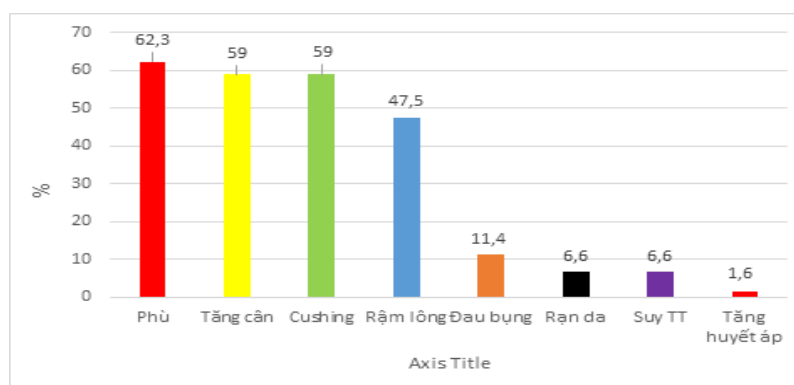
Biểu đồ 2. Số lượng tiểu cầu trước và sau điều trị corticoid

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu trung bình sau 7 ngày, 2 tháng, 1 năm sau điều trị tăng so với thời điểm trước điều trị.

Bảng 2. Thời gian điều trị corticoid trung bình

Đặc điểm		Tháng $\pm$ ĐLC	
		N	%
Thời gian điều trị Corticoid TB		12,8 $\pm$ 14,6	
	< 2 tháng	5	8,2
	2-12 tháng	31	50,8
	>12 tháng	25	41,0

Nhận xét: Thời gian điều trị corticoid trung bình là 12,8 $\pm$ 14,6 tháng. 8,2% bệnh nhân được điều trị corticoid với thời gian < 2 tháng, 50,8% bệnh nhân điều trị trong 12 tháng, và 41,0% bệnh nhân điều trị kéo dài trên 12 tháng.



Biểu đồ 3. Các biến chứng trong và sau điều trị corticoid

Nhận xét: Biến chứng thường gặp nhất là phù (62,3%), vể mặt Cushing (59,0%), tăng cân (59,0%), rậm lông (47,5%). Các biến chứng ít gặp hơn bao gồm cao huyết áp (1,6%), rạn da (6,5%), và đau bụng (11,4%).

IV. BÀN LUẬN

Trong 61 bệnh nhân được điều trị bằng Methylprednisolone liều 4mg/kg/ngày trong 4 ngày, sau đó giảm liều dần dần, tiếp tục điều trị và theo dõi dọc từ trên 12 tháng đến thời điểm kết thúc điều trị chúng tôi nhận thấy: Nhóm tuổi chiếm nhiều nhất trong nhóm nghiên cứu là <5 tuổi, với tỉ lệ nam/nữ: 1,03/1. Tuổi mắc bệnh trung bình là $4,6 \pm 3,2$. Kết quả này không tương đồng với phần lớn các nghiên cứu trước đó về tuổi mắc bệnh của bệnh nhân XHGTCMD mạn tính là ≥ 8 tuổi [2]. Một số nghiên cứu gần đây cho kết quả độ tuổi mắc bệnh thấp hơn như nghiên cứu trên 69 bệnh nhân của Akbayram tại Đại học Yuzuncu Yil năm 2011 cho thấy tuổi khởi phát bệnh là $6,8 \pm 3,9$, với tỉ lệ nam/nữ là 1,2/1 [3]. Tuy nhiên, chúng tôi tìm thấy một số nghiên cứu trên thế giới có kết quả tương đồng như nghiên cứu của Ahmed Hatem (2016) hay Zhiao H (2005) về nhóm tuổi mắc bệnh thường gặp là 4 tuổi [4] [5]. Kết quả này là do trong nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân mắc bệnh từ lúc mới sinh, và diễn biến dai dẳng trong nhiều năm. Vì vậy độ tuổi mắc bệnh thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy xuất huyết dưới da gặp 100% các trường hợp, đây là lí do cha mẹ đưa trẻ đến khám. Trong đó dạng chấm, nốt chiếm tỉ lệ cao nhất 52,5%, chảy máu chân răng là xuất huyết niêm mạc phổ biến nhất (29,5%), chỉ có 2 bệnh nhân xuất huyết nội sọ (3,3%). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy những đặc điểm lâm sàng trên thường gặp ở bệnh nhân XHGTC mạn tính như nghiên cứu 69 bệnh nhân của Akbayram (2011) với tỉ lệ xuất huyết dưới da dạng chấm, nốt là xuất huyết chủ yếu (60,8%), xuất

huyết nội sọ chỉ gặp ở 2 bệnh nhân (0,8%). Ngoài ra các biểu hiện xuất huyết niêm mạc chủ yếu là chảy máu cam và chảy máu chân răng (37,6%) [3].

Số lượng tiểu cầu trung bình tại thời điểm được chẩn đoán là $16,8 \pm 18,3$ G/l, kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Akbayram (2011) và Alexandros Makis (2017) chỉ ra số lượng tiểu cầu >10 G/l là một trong các yếu tố khởi phát và dự báo bệnh mạn tính [6].

Kết quả điều trị cho thấy, số lượng tiểu cầu trung bình sau 7 ngày điều trị tăng so với thời điểm trước khi điều trị. Điều này chứng tỏ phương pháp điều trị bằng corticoid sau 7 ngày có hiệu quả, tuy nhiên chỉ đạt ở mức đáp ứng với các bệnh nhân mắc ITP mạn tính. Theo dõi dọc sau 2 tháng, 1 năm và kết thúc điều trị corticoid, chúng tôi thu được kết quả số lượng tiểu cầu giảm và không tăng trở lại ngưỡng bình thường. Tuy nhiên, tại các thời điểm điều trị sau 7 ngày, 2 tháng, 1 năm và kết thúc điều trị, số lượng tiểu cầu trung bình có tăng so với thời điểm được chẩn đoán, chứng tỏ corticoid vẫn có hiệu quả với bệnh nhân mắc ITP. Tại thời điểm dừng điều trị, có 31/61 bệnh nhân không đáp ứng điều trị corticoid (50,8%), và 30/61 bệnh nhân còn lại phụ thuộc thuốc (49,2%). Đây có thể là một trong những nguyên nhân kéo dài thời gian điều trị corticoid, và tăng tác dụng không mong muốn của thuốc. Nghiên cứu của Ahmed (2016) tại Baghdad với 60 bệnh nhân XHGTC mạn tính cũng cho thấy sau khi dừng điều trị corticoid, chỉ có 20,5% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, số còn lại không đáp ứng và phụ thuộc thuốc (79,5%) [5].

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy thời gian dùng corticoid trung bình 12,8 tháng, các biến

chứng thường gặp là phù (62,3%), vể mặt Cushing (59,0%), tăng cân (59,0%) chiếm tỉ lệ rất lớn. 6,6% bệnh nhân bị suy thượng thận trong quá trình dùng thuốc. Các nghiên cứu trước đây đều cho thấy đây là những biến chứng thường gặp khi điều trị bằng corticoid, tuy nhiên tỉ lệ thay đổi theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu 44 bệnh nhân mắc cITP của Nguyễn Thị Mộng Hồng tại bệnh viện Nhi đồng 1 năm 2020 cho thấy vể mặt Cushing có tỉ lệ 27,3%, tăng cân 31,8%, cao huyết áp thoáng qua 6,8% [7]. Trong khi đó, theo nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Mai Anh (2008) thì tỉ lệ Cushing 8,9%, tăng cân 44,9% [8]. Tác dụng phụ do hậu quả của điều trị corticoid kéo dài theo y lệnh của bác sĩ hoặc do bệnh nhân không tuân thủ tái khám dẫn đến việc lạm dụng corticoid.

Thực tế hiện nay ở Việt nam chưa có phác đồ thống nhất điều trị XHGTCMD mạn tính đặc biệt XHGTCMD mạn tính ở trẻ em. Việc điều trị XHGTCMD mạn tính phức tạp do: bệnh có đáp ứng điều trị nhưng sau đó lại tái phát, hoặc do bệnh kéo dài không đáp ứng, hoặc do giá thành của từng phương pháp điều trị. Trên thế giới có rất nhiều loại thuốc thay thế corticoid như thuốc kích thích sản xuất tiểu cầu (Eltrombopag), thuốc ức chế miễn dịch (Rituximab, Azathioprin,...), hoặc IVIG. Tuy nhiên, corticoid vẫn là thuốc điều trị đầu tay bởi thuốc vẫn mang lại đáp ứng một phần đối với bệnh XHGTC mạn tính, cũng như giá thành điều trị rẻ, thuốc dễ kiếm nên có thể áp dụng cho các bệnh viện các tuyến. Việc sử dụng corticoid mang lại nhiều tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng, chính vì vậy, chúng tôi đề xuất cắt thuốc sớm khi bệnh nhân không đáp ứng với thuốc sau 2 tháng điều trị.

V. KẾT LUẬN

Có 50,8% bệnh nhân không đáp ứng với điều trị corticoid, 49,2% bệnh nhân phụ thuộc thuốc. Tác dụng không mong muốn do thuốc cao bao gồm phù (62,3%), vể mặt Cushing (59,0%), tăng cân (59,0%). Số lượng tiểu cầu trung bình là 16,81G/l. Thời gian điều trị trung bình là 12,8 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kalfon S, Hamadeh H, Schachter Y, et al (2018).** Cutaneous Hemorrhage Types as Supportive Factors for Predicting Chronic Immune Thrombocytopenia in Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* Jul;40(5):337–40.
2. **Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, et al (2014).** Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* Nov 20;124(22):3295–307.
3. **Sinan Akbayram, Murat Dogan, Lokman Ustyol, et al (2011).** The Clinical Outcome of 260 Pediatric ITP Patients in One Center. [cited 2022 Sep 27].
4. **H Z, H L, L Z, T W, L J, R Y (2005)** Retrospective analysis of 472 Chinese children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center experience. *Haematologica* Jun [cited 2022 Oct 12];90(6).
5. **Sabhan AH, Al-Jadiry MF, Ghali HH, Abed WM, et al (2016).** Chronic immune thrombocytopenic purpura in children overview of 60 patients. *Pediatric Hematology Oncology Journal.* May 1;1(1):9–12.
6. **Makis A, Gkoutisias A, Palianopoulos T, Pappa E, et al (2017).** Prognostic Factors for Immune Thrombocytopenia Outcome in Greek Children: A Retrospective Single-Centered Analysis. *Adv Hematol*; 2017:7878605.
7. **Hong NTM, Hieu LTM, Tuan DA, et al.** Characteristics of children chronic immune thrombocytopenic purpura at children's hospital. (2010) 1. :15.
8. **Nguyễn Hoàng Mai Anh. (2008).** Đánh giá hiệu quả phác đồ Prednisone uống liều cao với Methylprednisone tĩnh mạch trong điều trị Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch cấp tính lần đầu mức độ nặng ở trẻ em. Luận văn thạc sĩ Y học- Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.